



TRATADO DE NEUROLOGIA

DA ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA



JOAQUIM PEREIRA BRASIL NETO
OSVALDO M. TAKAYANAGUI



Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia

Joaquim Pereira Brasil Neto

Membro e Diretor Científico da Academia Brasileira de Neurologia

Docente Coordenador da Disciplina Neurofisiologia Médica da Universidade de Brasília

Doutor em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Ex-Visiting Fellow do National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, MD, U.S.A

Osvaldo M. Takayanagui

Professor Titular Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo



ELSEVIER

Sumário

Capa

Folha de rosto

direitos autorais

Colaboradores

Prefácio

Agradecimentos

Dedicatórias

Siglas e Abreviaturas

Parte 1: História da Neurologia e Considerações Gerais

Capítulo 1: História da Neurologia

Capítulo 2: História da Neurologia Brasileira

ÉPOCA PRÉ-CLÁSSICA

ÉPOCA CLÁSSICA

ÉPOCA MODERNA

ÉPOCA PÓS-MODERNA

Capítulo 3: A Neurologia como Especialidade Médica: Uma Interpretação Histórica

O INÍCIO DA NEUROLOGIA COMO ESPECIALIDADE MÉDICA

A CORRELAÇÃO ANATOMOCLÍNICA

A NEUROLOGIA COMO UMA ESPECIALIDADE PECULIAR

O ÂMBITO DA NEUROLOGIA

A NEUROLOGIA COMO ESPECIALIDADE QUE COMPORTA DIVERSAS
SUBESPECIALIDADES

DA NEUROLOGIA PARA AS NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS

O FUTURO

Parte 2: Semiologia e Exames Complementares em Neurologia

Capítulo 4: O Exame Neurológico

INSPEÇÃO GERAL

AMPLITUDE DE MOVIMENTO ATIVO

TONO MUSCULAR

ALTERAÇÕES DO TONO MUSCULAR

COORDENAÇÃO

TESTES DE COORDENAÇÃO

REFLEXOS

SENSIBILIDADE

SENSIBILIDADE EXTEROCEPTIVA

SENSIBILIDADE COMBINADA

SENSIBILIDADE INTEROCEPTIVA

Capítulo 5: Líquido Cefalorraquidiano – Parte I

Exame do Líquido Cefalorraquidiano

Exame do LCR nas Neuroinfecções

O Exame de LCR nas infecções parasitárias

Capítulo 6: Líquido Cefalorraquidiano – Parte II

O Exame do LCR no Diagnóstico das Demências

Doenças Encefálicas Desmielinizantes e Exame do LCR

Exame do LCR nas Neoplasias do Sistema Nervoso Central

Capítulo 7: Eletroencefalografia

ORIGEM DAS ONDAS CEREBRAIS

EEG: O MÉTODO E A TÉCNICA

INTERPRETAÇÃO BÁSICA: OS RITMOS NORMAIS

MÉTODOS DE ATIVAÇÃO

GRAFOELEMENTOS FISIOLÓGICOS DO SONO

VARIANTES DA NORMALIDADE

INDICAÇÕES DO EEG

Capítulo 8: Potencial Evocado

HISTÓRICO

SISTEMAS PARA REGISTRO DOS PES

ELETROGÊNESE DOS PESS

ANÁLISE DAS ONDAS

ASPECTOS NORMATIVOS

REGRAS GERAIS DE NOMENCLATURA DOS PES

CLASSIFICAÇÃO DOS PES

SIGNIFICADO FUNCIONAL DOS PES

POTENCIAL EVOCADO VISUAL (PEV)

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO (PEA)

POTENCIAL EVOCADO SOMATOSSENSITIVO (PESS)

AVALIAÇÃO MULTIMODAL

POTENCIAIS COGNITIVOS

Capítulo 9: Eletroneuromiografia

CONDUÇÃO NERVOSA SENSITIVA (CNS)

CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA (CNM)

RESPOSTAS TARDIAS: ONDAS F

RESPOSTAS TARDIAS: REFLEXO H

REFLEXO DE PISCAMENTO

ESTIMULAÇÃO REPETITIVA

AVALIAÇÃO AUTONÔMICA

ELETROMIOGRAFIA

ELETROMIOGRAFIA DE FIBRA ÚNICA (EMGFU)

ELETROMIOGRAFA DE SUPERFÍCIE (EMGS)

CONTRAINDICAÇÕES

COMPLICAÇÕES

Capítulo 10: Estimulação Magnética Transcraniana: Aplicações em Neurologia

PRINCÍPIOS FÍSICOS BÁSICOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA

COMPARAÇÃO COM A ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA E FOCALIZAÇÃO DO SÍTIO DE ESTIMULAÇÃO

POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS DA EMT

FISIOLOGIA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA DO CÓRTEX MOTOR

UTILIDADE CLÍNICA DOS POTENCIAIS EVOCADOS MOTORES

POTENCIAIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA EMT

Capítulo 11: Doppler Transcraniano

INDICAÇÕES

FENÔMENO MICROEMBÓLICO

RESERVA HEMODINÂMICA CEREBRAL

ESTENOSE INTRACRANIANA

AVCI AGUDO

DOENÇA FALCIFORME (DF)

Parte 3: Cefaleias

Capítulo 12: Introdução ao Estudo das Cefaleias

INTRODUÇÃO

Capítulo 13: Epidemiologia da Cefaleia no Mundo e no Brasil

Capítulo 14: Migrânea e suas Variantes

MIGRÂNEA SEM AURA

MIGRÂNEA COM AURA

AURA

MIGRÂNEA CRÔNICA

Capítulo 15: Tratamento da Crise Aguda de Migrânea

MEDIDAS GERAIS

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA CRISE

MIGRÂNEA COM AURA

Capítulo 16: Tratamento Profilático

BETABLOQUEADORES

ANTIDEPRESSIVOS

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

ANTAGONISTAS SEROTONINÉRGICOS

ANTICONVULSIVANTES

Capítulo 17: Cefaleia do Tipo Tensional

CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL EPISÓDICA INFREQUENTE

CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL EPISÓDICA FREQUENTE

CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL CRÔNICA

HIPERALGESIA OU DOLORIMENTO PERICRANIANO

FISIOPATOLOGIA

TRATAMENTO

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Capítulo 18: Cefaleias Crônicas Diárias

MIGRÂNEA CRÔNICA

CEFALEIA POR USO EXCESSIVO DE MEDICAÇÃO SINTOMÁTICA

CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL CRÔNICA

CEFALEIA NOVA DIÁRIA PERSISTENTE (CNDP)

Capítulo 19: Cefaleia em Salvas e Outras Cefaleias Trigeminoautonômicas

CEFALEIA EM SALVAS

CONCLUSÃO

Capítulo 20: Outras Cefaleias

CEFALEIA PRIMÁRIA EM FACADA

CEFALEIA PRIMARIA DA TOSSE

CEFALEIA PRIMÁRIA DO ESFORÇO FÍSICO

CEFALEIA PRIMARIA ASSOCIADA à ATIVIDADE SEXUAL

CEFALEIA HÍPNICA

CEFALEIA EM TROVOADA PRIMÁRIA

HEMICRANIA CONTÍNUA

CEFALEIA PERSISTENTE E DIÁRIA DESDE O INÍCIO (CPDI)

Capítulo 21: Cefaleias Secundárias

PREVALÊNCIA

ABORDAGEM PRÁTICA

CEFALEIAS AGUDAS RECORRENTES

CEFALEIAS AGUDAS

CEFALEIAS CRÔNICAS PROGRESSIVAS

CEFALEIAS CRÔNICAS NÃO PROGRESSIVAS

Capítulo 22: Cefaleias na Infância e na Adolescência

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

EPIDEMIOLOGIA

SÍNDROMES PERIÓDICAS DA INFÂNCIA

TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA MIGRÂNEA NA INFÂNCIA

TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA NA INFÂNCIA

Parte 4: Doenças Vasculares do Sistema Nervoso

Capítulo 23: Epidemiologia e Impacto da Doença Cerebrovascular no Brasil e no Mundo

DEFINIÇÃO DE ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

EPIDEMIOLOGIA: ASPECTOS HISTÓRICOS

EPIDEMIOLOGIA: ASPECTOS HISTÓRICOS NO BRASIL

IMPACTO EM SAÚDE PÚBLICA

ENVELHECIMENTO POPULACIONAL: UM AMPLIFICADOR DO IMPACTO

INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E TENDÊNCIAS TEMPORAIS

TENDÊNCIAS DA INCIDÊNCIA

TENDÊNCIAS DA MORTALIDADE

TENDÊNCIAS DA LETALIDADE

A EXPERIÊNCIA DE JOINVILLE

CONCLUSÕES

Capítulo 24: Classificação do AVC Isquêmico

PRINCIPAIS SUBTIPOS DE AVC ISQUÊMICO

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS DE AVC ISQUÊMICO

SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DO AVC ISQUÊMICO

Capítulo 25: Síndromes Vasculares Isquêmicas

ARMADILHAS NA AVALIAÇÃO CLÍNICA

CIRCULAÇÃO ANTERIOR

CIRCULAÇÃO POSTERIOR

CONCLUSÃO

Capítulo 26: Doenças Vasculares de Importância Nacional: Doença de Chagas e Anemia Falciforme

DOENÇA DE CHAGAS

AVC ISQUÊMICO E DOENÇA DE CHAGAS

ANEMIA FALCIFORME

Capítulo 27: Vasculites e Outras Arteriopatias Não Ateroscleróticas

VASCULITES

ARTERIOPATIAS NÃO ATEROSCLERÓTICAS

Capítulo 28: Escalas Neurológicas Utilizadas para Avaliação dos Pacientes com

Doenças Cerebrovasculares

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

ÍNDICE DE BARTHEL

Capítulo 29: Neuroimagem e Doppler Transcraniano nas Doenças Cerebrovasculares

NEUROMAGEM

ABORDAGEM EMERGENCIAL NO SERVIÇO DE NEUROIMAGEM

DOPPLER TRANSCRANIANO

Capítulo 30: Organização do Atendimento Integrado ao Paciente com AVC

PRÉ-HOSPITALAR

HOSPITALAR

EXPERIÊNCIA NA REGIÃO NORTE/NORDESTE DE SANTA CATARINA

UNIDADES VASCULARES

Capítulo 31: Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

FISIOPATOLOGIA DO AVCI

MANEJO EMERGENCIAL DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

Capítulo 32: Fatores de Risco e Princípios em Prevenção

Agentes Antitrombóticos (Antiplaquetários e Anticoagulantes) na Prevenção Secundária do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Capítulo 33: Hematoma Intraparenquimatoso Cerebral

FISIOPATOLOGIA

EXPANSÃO DO HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO

DIAGNÓSTICO

PROGNÓSTICO

Capítulo 34: Trombose Venosa Cerebral

EPIDEMIOLOGIA

FISIOPATOLOGIA DA TVC

FATORES PREDISPOONENTES E ETIOLÓGICOS

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL

DIAGNÓSTICO NEURORRADIOLÓGICO

TRATAMENTO

Capítulo 35: Principais Indicadores para o Tratamento do Acidente Vascular Cerebral

Indicadores e medidas de qualidade para o tratamento do AVC

MEDIDAS DE DESEMPENHO CORRENTEMENTE UTILIZADAS

Parte 5: Distúrbios do Movimento

Capítulo 36: Tremor Essencial

INTRODUÇÃO

EPIDEMIOLOGIA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

ETIOLOGIA

FISIOPATOLOGIA

NEUROPATOLOGIA

DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO

CONCLUSÃO

Capítulo 37: Doença de Parkinson

QUADRO CLÍNICO

DIAGNÓSTICO DA DP

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS SÍNDROMES PARKINSONIANAS

PROGNÓSTICO

Capítulo 38: Parkinsonismo Atípico

ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS (AMS)

PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA (PSP)

DEGENERAÇÃO CORTICOBASAL (DCB)

Capítulo 39: Distonias

FISIOPATOLOGIA DAS DISTONIAS

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DAS DISTONIAS

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

ASPECTOS GENÉTICOS DAS DISTONIAS

TRATAMENTO DAS DISTONIAS

Capítulo 40: Coreias

CAUSAS GENÉTICAS

OUTRAS CAUSAS GENÉTICAS

CAUSAS NÃO GENÉTICAS

Capítulo 41: Ataxias

ATAXIAS CONGÊNITAS

ATAXIAS HEREDITÁRIAS

ABETALIPOPROTEINEMIA

ATAXIA COM DÉFICIT PRIMÁRIO DE VITAMINA E

ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

SCA: ASPECTOS GENÉTICOS

SCA: TIPOS MAIS FREQUENTES

SCA tipo 10

SCA tipo 7

SCA tipo 2

SCA tipo 1

SCA tipo 6

SCA TIPOS RAROS

SCA TIPOS MUITO RAROS

SCA: AVALIAÇÃO CLÍNICA

ATAXIAS EPISÓDICAS

ATAXIAS LIGADAS AO X

ATAXIAS MITOCONDRIAS

ATAXIAS ESPORÁDICAS

ATAXIAS ADQUIRIDAS OU SECUNDÁRIAS

ATAXIAS HEREDITÁRIAS

ATAXIAS DEGENERATIVAS NÃO GENÉTICAS

ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS

ATAXIA CEREBELAR ESPORÁDICA DE INÍCIO EM ADULTO

Parte 6: Transtornos do Sono

Capítulo 42: Fisiologia do Sono

SONO NORMAL

ESTÁGIOS DO SONO

SONO NREM

SONO REM

CICLO DE SONO

FUNÇÕES DO SONO

MECANISMOS DO CICLO SONO-VIGÍLIA

HIPOTÁLAMO POSTERIOR E CICLO SONO-VIGÍLIA

HIPOTÁLAMO ANTERIOR

SISTEMA PEPTÍDEO E NEUROTRANSMISSOR: HORMÔNIO CONCENTRADOR DE MELANINA

MARCA-PASSO CIRCADIANO

CONTROLE HOMEOSTÁTICO DO SONO

MODELO INTERAÇÃO RECÍPROCA DO SONO REM E DO NREM

Capítulo 43: O Sono Normal e a Monitoração do Sono

MONITORAÇÃO DO SONO

Capítulo 44: Insônia

CONCEITO

CLASSIFICAÇÃO

ETIOPATOGENIA DAS INSÔNIAS PRIMÁRIAS

AValiação do InSone

UMA VISÃO SISTÊMICA DAS INSÔNIAS

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

TERAPIA COMPORTAMENTAL COGNITIVA PARA INSÔNIA (TCCI)

Capítulo 45: Apneia Obstrutiva do Sono: Fisiopatologia, Diagnóstico e Principais Tratamentos

EPIDEMIOLOGIA

FISIOPATOLOGIA

DIAGNÓSTICO

CONSEQUÊNCIAS DA AOS

TRATAMENTO DA SAOS

Capítulo 46: Transtornos do Sono e Doença Cerebrovascular

TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

FISIOPATOGENIA DA INTERAÇÃO ENTRE TRS E DOENÇAS CEREbroVASCULARES

TRS E RISCO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI)

IMPACTO DOS TRS NA FASE AGUDA DE AVCI

DRS E AVC HEMORRÁGICO

INSÔNIA

TRANSTORNOS DO RITMO CIRCADIANO

SONOLÊNCIA EXCESSIVA

TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS/MOVIMENTOS PERIÓDICOS DOS MEMBROS

CONCLUSÃO

Capítulo 47: Parassonias do Sono Não REM

FISIOPATOLOGIA

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Capítulo 48: Parassonias do REM

TRANSTORNO DE COMPORTAMENTO DURANTE O SONO REM (TCSR)

Capítulo 49: Síndrome das Pernas Inquietas e Transtornos do Movimento Relacionados com o Sono

HISTÓRICO

EPIDEMIOLOGIA

FISIOPATOLOGIA

GENÉTICA

DIAGNÓSTICO

MORBIDADE

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

TRATAMENTO

Capítulo 50: Hipersonias

NARCOLEPSIA

SONOLÊNCIA EXCESSIVA

CATAPLEXIA

ALUCINAÇÕES HIPNAGÓGICAS-HIPONOPÔMPICAS

PARALISIA DO SONO

SONO NOTURNO FRAGMENTADO

OUTRAS MANIFESTAÇÕES DA NARCOLEPSIA

ETIOPATOGENIA DA NARCOLEPSIA

TRANSMISSÃO DE HIPOCRETINAS E NARCOLEPSIA-CATAPLEXIA

MECANISMO AUTOIMUNE LESIONAL HIPOTALÂMICO NA NARCOLEPSIA

COMPLICAÇÕES DA NARCOLEPSIA E SEU TRATAMENTO

COMORBIDADES

NARCOLEPSIA E ESCLEROSE MÚLTIPLA

HIPERSONIA IDIOPÁTICA DO SNC

HIPERSONIAS RECORRENTES

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA CATAPLEXIA

CATAPLEXIA E EPILEPSIA

CATAPLEXIA E CRISES GELÁSTICAS

DOENÇAS HEREDITÁRIAS COM ATAQUES DO TIPO CATAPLÉTICOS ISOLADOS

PSEUDOCATAPLEXIA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS ALUCINAÇÕES NA NARCOLEPSIA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA PARALISIA DO SONO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA NARCOLEPSIA

IMUNOGENÉTICA E TIPAGEM HLA-DQB1*0602

HIPOCRETINA-1 NO LCR

HIPERSONIAS IDIOPÁTICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

TRATAMENTO DA CATAPLEXIA, PARALISIA DO SONO E ALUCINAÇÕES HIPNAGÓGICAS

TRATAMENTO DO SONO NOTURNO FRAGMENTADO

TRATAMENTO DO TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM E NARCOLEPSIA

TRATAMENTO DA NARCOLEPSIA NA GRAVIDEZ E NA AMAMENTAÇÃO

Capítulo 51: Sono e Demências

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

BASES BIOLÓGICAS

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Capítulo 52: Transtornos do Ritmo Sono-Vigília

FISIOLOGIA DA RITMICIDADE CIRCADIANA

TRANSTORNOS DE SONO RELACIONADOS COM A RITMICIDADE CIRCADIANA

TRANSTORNO DE SONO RELACIONADO COM MUDANÇAS DE FUSO HORÁRIO – JET LAG

TRANSTORNOS DO SONO RELACIONADOS COM O TRABALHO EM TURNOS

CONCLUSÃO

Capítulo 53: Transtornos do Sono na Infância

CLASSIFICAÇÃO

INSÔNIA NA INFÂNCIA

TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

HIPERSONIAS DE ORIGEM CENTRAL

TRANSTORNOS DO RITMO CIRCADIANO

PARASSONIAS

TRANSTORNOS DO MOVIMENTO RELACIONADOS COM O SONO

Parte 7: Epilepsia e Síncope

Capítulo 54: Epilepsia: Conceito e Classificação das Crises e das Síndromes

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILEPTICAS

Capítulo 55: Etiologia e Investigação de Pacientes com Epilepsias

ELETOENCEFALOGRAMA (EEG)

ATIVIDADE EPILEPTIFORME ICTAL

ATIVIDADE ANORMAL NÃO EPILEPTIFORME

NEUROIMAGEM

ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (ERM)

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO (SPECT)

Capítulo 56: Tratamento Medicamentoso das Epilepsias

QUANDO INICIAR AS MEDICAÇÕES ANTIEPILEPTICAS

QUANDO PARAR AS MEDICAÇÕES ANTIEPILEPTICAS

REGRAS GERAIS PARA O TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS

ESCOLHA DA MEDICAÇÃO

EFEITOS ADVERSOS

EPILEPSIA REFRATÁRIA

CONCLUSÃO

Capítulo 57: Cirurgia de Epilepsia e Outras Modalidades Terapêuticas

INVESTIGAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA

ESTRATÉGIAS CIRÚRGICAS

OUTRAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS

Capítulo 58: Crises Não Epilépticas Psicogênicas

ASPECTOS CONCEITUAIS E EPIDEMIOLÓGICOS: ENTENDENDO E QUANTIFICANDO O PROBLEMA

DIAGNÓSTICO: AS PISTAS, AS ARMADILHAS E AS ARMAS DISPONÍVEIS

COEXISTÊNCIA DE EPILEPSIA E CNEP: O GRANDE DESAFIO

TRATAMENTO: DA COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO À REMISSÃO DE CRISES

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Parte 8: Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes Idiopáticas do SNC

Capítulo 59: Formas Progressivas da Esclerose Múltipla: Primária e Secundária

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Capítulo 60: Neuromielite Óptica: Conceitos Atuais

FISIOPATOLOGIA

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

EXAMES COMPLEMENTARES

ASSOCIAÇÃO A DOENÇAS AUTOIMUNES

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

TRATAMENTO

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Capítulo 61: Síndromes Clínicas Isoladas

NEURITE ÓPTICA

MIELITE TRANSVERSA AGUDA

SÍNDROMES DESMIELINIZANTES DE TRONCO CEREBRAL

FORMAS REMITENTE-RECORRENTES

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

CONCLUSÃO

Capítulo 62: Tratamento do Surto

USO DE GLICOCORTICOSTEROIDES EM NEURITE ÓPTICA (NO)

GLICOCORTICOSTEROIDES EM SUBGRUPOS DE PACIENTES COM EM

EFEITOS COLATERAIS DOS GLICOCORTICOSTEROIDES

OUTROS TRATAMENTOS

TRATAMENTO DO SURTO EM GRAVIDEZ E PÓS- PARTO

RECOMENDAÇÕES

OUTROS SINTOMAS ASSOCIADOS A TRATAMENTO SINTOMÁTICO

OUTROS TRATAMENTOS

Capítulo 63: Tratamento da Esclerose Múltipla com Drogas Modificadoras de Doença – Interferonas, Acetato de Glatiramer, Mitoxantrone, Natalizumabe e

Drogas em Fase III

HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA EM

INTERFERONAS

ACETATO DE GLATIRAMER

MITOXANTRONE

NATALIZUMABE

DROGAS EM FASE III

A INSTITUIÇÃO DO TRATAMENTO

Parte 9: Demências e Distúrbios Cognitivos

Capítulo 64: Comprometimento Cognitivo Leve

CRITÉRIOS

PREDITORES DE CCL, PROGRESSÃO E FATORES DE RISCO PARA CONVERSÃO DE CCL PARA DEMÊNCIA

TRATAMENTO

Capítulo 65: Demências

EPIDEMIOLOGIA DAS DEMÊNCIAS

DEMÊNCIAS DEGENERATIVAS OU IRREVERSÍVEIS

DEMÊNCIAS NÃO DEGENERATIVAS E/OU POTENCIALMENTE REVERSÍVEIS

DEMÊNCIAS DE INÍCIO PRECOCE

HISTÓRICO CLÍNICO E EXAME NEUROLÓGICO

Capítulo 66: Doença de Alzheimer

HISTÓRICO

EPIDEMIOLOGIA

GENÉTICA

FISIOPATOLOGIA E NEUROPATOLOGIA

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO

Capítulo 67: Demência Vascular e Demência Mista

CCV SUBCORTICAL

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DV

EPIDEMIOLOGIA

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

REDES NEURAIS

FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL E METABOLISMO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

DEMÊNCIA PÓS-AVC

DEMÊNCIA MISTA (DM)

QUADRO CLÍNICO

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

TRATAMENTO E FATORES DE RISCO VASCULAR

FATORES DE RISCO VASCULAR

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

EVOLUÇÃO

Capítulo 68: Demência com Corpos de Lewy

QUADRO CLÍNICO

AVALIAÇÃO DO ESTADO MENTAL

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

TRATAMENTO

Capítulo 69: Demência Frontotemporal

NEUROPATOLOGIA E GENÉTICA

DLFT-TAU

DLFT-TDP

DLFT-FUS

QUADRO CLÍNICO

DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO

PERSPECTIVAS

Parte 10: Doenças dos Nervos Periféricos e da Junção Neuromuscular

Capítulo 70: Avaliação Clínica de Pacientes com Neuropatias Periféricas

DEFINIÇÕES

CLASSIFICAÇÃO

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

TRATAMENTO

Capítulo 71: Poliganglionopatias

DEFINIÇÃO, VISÃO GERAL E HISTÓRIA

EPIDEMIOLOGIA

ETIOLOGIA

PATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

ACHADOS CLÍNICOS

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA

IMAGEM

ANATOMIA PATOLÓGICA

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Capítulo 72: Neuropatias Periféricas Associadas à Uremia

COMPROMETIMENTO DOS NERVOS CRANIANOS

Capítulo 73: Esclerose Lateral Amiotrófica

NO BRASIL

EPIDEMIOLOGIA

QUADRO CLÍNICO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS IMPORTANTES

DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR SECUNDÁRIAS

SÍNDROME ELA PLUS (DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS MULTISSISTÊMICAS QUE AFETAM O NEURÔNIO MOTOR)

PASSOS ESSENCIAIS PARA A REALIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

INTERPRETAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

FATORES DE RISCO PARA ELA

ETIOPATOGENIA

EXCITOXICIDADE

ALTERAÇÕES METABÓLICAS

ESPASTINA

DEFICIÊNCIA DA SOD 1

CIANOBACTÉRIA E ELA

TDP-43 E ELA

TRATAMENTO

ANTIOXIDANTES como TRATAMENTO PARA ELA

TRATAMENTO COM CÉLULAS-TRONCO

LIÇÕES DE PEQUIM

TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR

PRINCÍPIOS DA GESTÃO ELA/DNM

FISIOTERAPIA MOTORA

FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA

CUIDADOS PALIATIVOS EM FASE AVANÇADA

ABRELA (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA)

Capítulo 74: Síndromes Miastênicas Congênitas

SMC POR DEFEITO PRÉ-SINÁPTICO

SMC COM EPISÓDIOS DE APNEIA

SMC COM FALTA DE VESÍCULAS DE ACETILCOLINA

SMC SIMILAR à SÍNDROME MIASTÊNICA DE LAMBERT-EATON

SMC POR DEFEITO SINÁPTICO

DEFICIÊNCIA DE ACETILCOLINESTERASE NA PLACA MOTORA

AGRINA

CADEIA B2 DA LAMININA

SMC POR DEFEITO PÓS-SINÁPTICO

DEFICIÊNCIA DO ACHR SEM ALTERAÇÃO DA CINÉTICA DO CANAL

DEFEITO DO ACHR COM ALTERAÇÃO DA CINÉTICA DO CANAL

DEFEITOS NO COMPLEXO DO ACHR

CANAL DE SÓDIO VOLTAGEM-DEPENDENTE

OUTRAS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Capítulo 75: Miastenia Grave Adquirida e Síndromes Miastênicas Autoimunes

Patologia do Timoma

Parte 11: Fundamentos do Neurointensivismo

Capítulo 76: Monitorização Clínica e Neurofisiológica

MONITORIZAÇÃO CLÍNICA E ESCALAS NEUROLÓGICAS EM UTI

ESCALA “QUATRO” (FOUR SCORE)

ESCALA DE AVC DO NIH (NIHSS)

MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) E PRESSÃO DE PERFUSÃO CEREBRAL (PPC)

INDICAÇÕES

RISCOS

MONITORIZAÇÃO DA SATURAÇÃO VENOSA JUGULAR (SJO₂)

OXIMETRIA TECIDUAL CEREBRAL (PTO₂)

OXIMETRIA CEREBRAL TRANSCRANIANA – ESPECTROSCOPIA PRÓXIMA AO INFRAVERMELHO

MICRODIÁLISE CEREBRAL

DOPPLER TRANSCRANIANO

MONITORIZAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA CONTÍNUA

Capítulo 77: Hemorragia Subaracnóidea

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

DIAGNÓSTICO

CONDUTAS INICIAIS

VASOSPASMO

TRATAMENTO ENDOVASCULAR OU CIRÚRGICO

HIDROCEFALIA

CRISES EPILÉPTICAS

HIPONATREMIA

USO DE ALBUMINA

USO DE REDUTORES DE COLESTEROL

COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS

Capítulo 78: Traumatismo Cranioencefálico

ATENDIMENTO E ABORDAGEM DAS VÍTIMAS COM POLITRAUMATISMO

Capítulo 79: Infecções em Neuro-UTI

PNEUMONIA NOSOCOMIAL

DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO

PREVENÇÃO

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

INFECÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO DE NEUROCIRURGIA

INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER VENOSO CENTRAL

Parte 12: Neoplasias do Sistema Nervoso

Capítulo 80: Neoplasias do Sistema Nervoso Central

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

ETIOPATOGENIA E BIOLOGIA MOLECULAR

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

IMAGINOLOGIA E OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

TRATAMENTO

CONCLUSÃO

Parte 13: Infecções do Sistema Nervoso

Capítulo 81: Meningites Bacterianas Agudas

ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS

QUADRO CLÍNICO

DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO

PROFILAXIA

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

EVOLUÇÃO

Capítulo 82: Meningites Crônicas

NEUROTUBERCULOSE

Capítulo 83: AIDS e Sistema Nervoso

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS CAUSADAS PELO HIV

EPIDEMIOLOGIA

ETIOLOGIA

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV E DO ACOMETIMENTO DO SNC

CURSO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HIV

AIDS

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NO CURSO DA INFECÇÃO PELO HIV

MIELOPATIA ASSOCIADA AO HIV

NEUROPATIA PERIFÉRICA

MIOPATIAS

INFECÇÕES OPORTUNISTAS

OUTRAS SÍNDROMES NEUROLÓGICAS POSSÍVEIS NO CURSO DA INFECÇÃO PELO HIV

SÍNDROMES NEUROLÓGICAS INDUZIDAS POR DROGAS

SÍNDROME DE RECUPERAÇÃO IMUNE

PRECAUÇÕES PARA O MÉDICO ASSISTENTE

Capítulo 84: Encefalite Viral

CONCEITO

EPIDEMIOLOGIA

ETIOLOGIA

PATOGÊNESE

PATOLOGIA

QUADRO CLÍNICO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

OUTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO

HERPES SIMPLES VÍRUS

VÍRUS VARICELA-ZÓSTER

CITOMEGALOVÍRUS

DENGUE

ENTEROVÍRUS

Capítulo 85: Neurocisticercose

ASPECTOS BIOLÓGICOS DO PARASITA

EPIDEMIOLOGIA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

DIAGNÓSTICO

EXAMES DE IMAGEM

EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

TRATAMENTO

Capítulo 86: Neuroesquistossomose

ESQUISTOSSOMOSE

NEUROESQUISTOSSOMOSE

Capítulo 87: Raiva Humana

TRANSMISSÃO DO VÍRUS

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

CONDUTA ANTE A MORDEDURA

MEDIDAS DE CONTROLE

Vacina na raiva

RAIVA NO MUNDO

PROTOCOLO PARA TRATAMENTO DE RAIVA HUMANA NO BRASIL

SUSPEITA CLÍNICA DE RAIVA HUMANA

PROFILAXIA ANTIRRÁBICA INADEQUADA

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO AO PROTOCOLO

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DA RAIVA

CONDUTA ANTES DE TER O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO LABORATORIALMENTE:

CONDUTA APÓS CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DA RAIVA

EXAMES DE IMAGEM

SINAIS DE HERNIAÇÃO

QUADRO CLÍNICO COMPATÍVEL COM MORTE ENCEFÁLICA (ME)

Capítulo 88: Hanseníase

FISIOPATOLOGIA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

REAÇÕES HANSÊNICAS

CLASSIFICAÇÃO

DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO

FORMA NEURAL PURA DA HANSENÍASE

Parte 14: Afecções Neurológicas Específicas da Infância – Casos Clínicos Ilustrativos

Capítulo 89: Afecções Neurológicas Específicas da Infância

Encefalopatias Motoras Crônicas Estáveis

Capítulo 90: Doença Desmielinizante na Infância

QUESTÕES ADICIONAIS

Capítulo 91: Doença Cerebrovascular na Infância e na Adolescência

CASO CLÍNICO

EVOLUÇÃO

Capítulo 92: Reabilitação

CONSIDERAÇÕES

Capítulo 93: Erros Inatos do Metabolismo

EXAME FÍSICO

EXAME NEUROLÓGICO

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS (Quadro 93.1)

DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA DE ACIL-COA DESIDROGENASE (ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO II)

DISCUSSÃO

QUESTÕES ADICIONAIS

Capítulo 94: Polineuropatias

SÍNDROME DE MILLER FISHER

Capítulo 95: Doenças Musculares

CASO 1

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL – GLICOGENOSE TIPO II

CASO 2

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Capítulo 96: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TRATAMENTO

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS – DISCUSSÃO

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Capítulo 97: Tumores da Fossa Craniana Posterior na Infância

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES EXPANSIVAS DA FOSSA POSTERIOR

ASPECTOS GERAIS DOS TUMORES CEREBRAIS NA INFÂNCIA

TUMORES DA FOSSA POSTERIOR NA INFÂNCIA

DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO

Capítulo 98: Epilepsia e Doença Metabólica

DESCRIÇÃO DE CASO

DESCRIÇÃO DE CASO

DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO: DEPENDÊNCIA DE PIRIDOXINA

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

DOENÇA DE DE VIVO OU DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA TRANSPORTADORA DA GLICOSE

DOENÇA DE ALPERS

HIPERGLICINEMIA NÃO CETÓTICA

SÍNDROMES EPILEPTICAS NEONATAIS OU INFANTIS PRECOSES

QUESTÕES ADICIONAIS

Capítulo 99: Epilepsia no Primeiro Ano de Vida

Capítulo 100: Epilepsia na Infância

CASO CLÍNICO

GUIA DE DISCUSSÃO

TRATAMENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Capítulo 101: Crise Febril

DISCUSSÃO DA HIPÓTESE DIAGNÓSTICA – MENINGITE

TRATAMENTO PARA CRISE FEBRIL

CONDUTA COM O PACIENTE

Capítulo 102: Crises Não Epiléticas na Infância

CRISES NÃO EPILEPTICAS FISIOLÓGICAS

MIGRÂNEA E DISTÚRBIOS ASSOCIADOS

CRISES NÃO EPILEPTICAS PSICOGÊNICAS

Capítulo 103: Caso Clínico de Cefaleia com Déficit Motor Agudo

EXAME FÍSICO-NEUROLÓGICO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

DIAGNÓSTICO

ENXAQUECA NA INFÂNCIA

ENXAQUECA HEMIPLÉGICA

ENXAQUECA ABDOMINAL

TRATAMENTO DA ENXAQUECA COM AURA NA INFÂNCIA

Capítulo 104: Autismo Infantil

Capítulo 105: Síndrome de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (STDAH)

TRATAMENTO

COMORBIDADES

CONDUTA COM A PACIENTE

Capítulo 106: Aspectos Neurológicos da Dislexia na Criança

RELATO DE CASO

DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

DISLEXIA

DISLEXIA – DEFINIÇÃO

EPIDEMIOLOGIA

GENÉTICA E DISLEXIA

ÁREAS ENVOLVIDAS NA LEITURA

NEUROIMAGEM, EEG E DISLEXIA

INTELIGÊNCIA E DISLEXIA

PERTURBAÇÕES NEUROGÊNICAS E DISTÚRBIOS DA LEITURA E DA ESCRITA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Índice

direitos autorais

© 2013, Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei nº 9.610, de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-3945-4

Capa

Folio Design

Editoração Eletrônica

Arte & Ideia

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, 111 – 16º andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, 753 – 8º andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

sac@elsevier.com.br

Consulte também nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no *site* www.elsevier.com.br.

NOTA

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser administrado, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base na experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas ou a propriedade originada por esta publicação.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B83t

Brasil Neto, Joaquim Pereira

Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia / Joaquim Pereira Brasil Neto, Osvaldo M. Takayanagui. – 1. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

il. ; 28 cm.

Inclui índice remissivo

ISBN 978-85-352-3945-4

1. Neurologia. I. Takayanagui, Osvaldo M. II. Título.

13-00701

CDD: 616.8

CDU: 616.8.



Colaboradores

Abouch krymchantowski

Médico Neurologista pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Membro da American Headache Society
Fellow da American Headache Society
Editor Associado do Journal Headache

Acary Souza Bulle de Oliveira

Doutor em Neurologia/Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo
Pós-Doutor em Neurologia/Neurociências pela Columbia University
Médico da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo – SP

Alan Luiz Eckeli, Neurologista, Especialista em Medicina do Sono, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP

Alberto Alain Gabbai

Doutor em Medicina (Neurologia) e Livre-Docente em Neurologia pela EPM-UNIFESP
Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia EPM-UNIFESP

Alessandra Pereira, Neurologista Infantil InsCer da PUCRS

Alexandra Prufer de Q. C. Araújo

Neurologista Infantil

Professora Associada de Neuropediatria

Alexandre Luiz Longo, Neurologista da Clínica Neurológica de Joinville, Hospital Municipal São José

Álvaro Pentagna, Neurologista e Membro da Associação Brasileira do Sono

Ana Chrystina de SouzaCrippa

Doutora em Clínica Médica – Neurologia pela Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Pediatra, Neurologista Infantil e Neurofisiologista Clínica

Serviço de Eletroencefalografia, Hospital de Clínicas (UFPR)

Ana Guardiola

Neurologista Infantil

Professora Associada de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA

Ana Maria Sales Low

Neurologista Infantil

Neurofisiologista Clínica

Mestre pela Universidade de Brasília

Diretora do Centro de Diagnóstico Avançado em Neurologia e Sono, DF

Anamarli Nucci

Neurologista e Neurofisiologista Clínica, Doutora em Neurologia
Professora do Departamento de Neurologia FCM – UNICAMP

Ana Paula Andrade Hamad

Neurologista Infantil e Neurofisiologista Clínica
Mestre em Ciências pela UNIFESP

Médica – Neurologia Infantil e UNIPETE (Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias), Hospital
São Paulo – UNIFESP

André Carvalho Felício

Doutorando do Setor de Neurologia da UNIFESP

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia (ABN)

Andrea Bacelar, Neurologista, Especialista em Sono da Clínica Neurológica Dr. Carlos Bacelar, RJ

Antonio Eduardo Damin

Médico Neurologista

Membro do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) – HC/FMUSP

Membro do Grupo de Neurologia Cognitiva e Comportamental do HC/FMUSP

Ariovaldo Alberto da Silva, Junior

Assistente do Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas
Gerais (UFMG)

Especialista em Neurologia pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN)

Mestre em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Doutorando em Neurociências pela UFMG

Professor de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)

Arnaldo Alves da Silva

Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB

Médico Plantonista da Unidade Neurointensiva do Hospital Espanhol

Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Aurélio Pimenta Dutra

Médico Neurologista

Doutor pela FMUSP

Médico Neurologista Assessor do Laboratório Fleury

Ayrton Roberto Massaro, Neurologista – Hospital Sirio-Libanês, São Paulo

Bernardo Liberato

Chefe do Serviço de Neurologia Vascular do Hospital Copa D'Or – RJ

Membro Titular da ABN

Neurologista Vascular – American Board of Psychiatry and Neurology (ABPN)

Neurologista – American Board of Psychiatry and Neurology (ABPN)

Especialista em Neuro-Sonologia – American Society of Neuroimaging (ASN)

Fellow em Neurologia Vascular – Columbia University – NY

Residência em Neurologia – Cornell University – NY

Residência em Neurologia – Memorial Sloan Kettering Cancer Center – NY

Bruno Vaz

Pediatra Infectologista

Professor de Pediatria da Faculdade de Medicina do Distrito Federal

Carla Cunha Jevoux

Doutora em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense – Niterói – RJ

Médica do Ambulatório de Investigação em Cefaleias do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense

Carla Heloisa Cabral Moro

Coordenadora da Unidade de AVC e do Programa de Residência Médica em Neurologia do Hospital Municipal São José – Joinville

Professora Colaboradora da Universidade da Região de Joinville, SC

Carlos Alberto Bordini

Mestre e Doutor em Neurologia

Clínica Neurológica Batatais

Carlos A.M. Guerreiro, *Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP)*

Carlos Roberto de Mello Rieder

Professor PPG de Ciências Médicas da Universidade do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Coordenador Grupo de Distúrbios do Movimento, Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Carlos Roberto de Mello Rieder

Professor PPG de Ciências Médicas da Universidade do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Coordenador Grupo de Distúrbios do Movimento, Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Carlos Senne

Médico Patologista Clínico com Especialização em Líquido Cefalorraquidiano

Médico Responsável pelo Serviço de Líquor do Instituto de Infectologia do Emilio Ribas, São Paulo

Diretor do Laboratório Senne Líquor Diagnóstico

Carolina Araújo Rodrigues Funayama

Setor de Neurologia Infantil – HCRP

Departamento de Neurologia Psiquiatria e Psicologia Médica

Charles Peter Tilbery

Mestre e Doutor pela Universidade Federal de São Paulo

Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos

Professora Adjunta de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Membro Titular da ABN

Cláudia Junqueira Domingos

Neurologista

Serviço de Eletroencefalografia, Hospital de Clínicas (UFPR)

Cláudio Manoel Brito

Mestrado em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Vice-Coordenador Departamento Científico de Cefaleia da Academia Brasileira de Neurologia (ABN)

Tesoureiro da Associação Latino-Americana de Cefaleia

Professor de Neurologia do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA)

Cristiane Nascimento Soares

Doutora em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Neurologista do Hospital Federal dos Servidores do Estado

Cristiane Sales Low

Neurologista Infantil – Neurofisiologista Clínica

Mestre pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Coordenadora da Neurologia Infantil da Fundação Hospitalar do Distrito Federal

Dalva Poyares

Médica Neurologista e Neurofisiologista Coordenadora de Pesquisa Clínica do Instituto do Sono de São Paulo

Especialista em Medicina do Sono pela American Academy of Sleep Medicine, USA Professora Afiliada e Livre Docente do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo

Daniel Azevedo Amitrano

Médico Neurologista do Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF)

Médico Neurologista do Hospital Copa Dor

Daniel de H. Christoph, Neurocirurgião e Neurossonologista do Hospital Quinta D'Or

Daniela Vianna Pachito

Especialista em Neurologia pela ABN

Especialista em Neurofisiologia pela SBNC

Especialista em Medicina do Sono pela ABS

Mestre em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP)

Denis Bernardi Bichuetti

Doutor em Ciências pela UNIFESP

Professor Adjunto da Disciplina de Neurologia da UNIFESP

Membro Titular da ABN

Denise Sisteroli

Professora Adjunta da Clínica Médica da FM/UFG-GO

Doutora em Ciências da Saúde UFG

Egberto Reis Barbosa, Livre-Docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Elder Machado Sarmento

Mestre em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Responsável pelo Departamento Científico de Cefaleia da Academia Brasileira de Neurologia (ABN)

Presidente da Associação Latino-americana de Cefaleia

Professor do Curso de Neurologia do Uni-FOA

Elza Dias Tosta

Presidente da Academia Brasileira de Neurologia

Doutora pela Universidade de Londres

Neurologista do Hospital de Base do Distrito Federal

Elza Márcia Targas Yacubian

Doutora em Neurologia pela Universidade de São Paulo

Pós-doutora pelo National Institutes of Health, EUA

Livre-docente em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo, SP

Enedina Maria Lobato de Oliveira, Neurologista, Clínica de Neuroimunologia da UNIFESP

Fábio Noro, Preceptor de Residência Médica em Radiologia Hospital Barra D'Or, RJ

Fernando Mendonça Cardoso

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Secretário do Departamento Científico de Neuropatias Periféricas da ABN

Fernando Cendes, Professor Titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP)

Flavia Nardes

Neuropediatra

Mestranda de Neuropediatria da UFRJ

Flávio Alóe

Médico Neurologista e Neurofisiologista Clínico

Médico-Assistente do Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do Instituto de Psiquiatria do HCFM-USP

Francisco Cardoso

Setor de Neurologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (FMUFMG)

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Francisco José Carchedi Luccas

Médico Neurofisiologista Clínico do Hospital São Luiz – Morumbi – São Paulo – SP

Médico Neurofisiologista Clínico do Hospital São Camilo – Santana – São Paulo – SP

Frederico Mota Gonçalves Leite

Doutorando em Ciências da Saúde pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM)

Especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial

Especialista em Saúde Baseada em Evidências

Gabriel R. de Freitas

Coordenador de Pesquisa em Neurologia do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR)
Neurologista da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Geraldo Rizzo

Especialista em Neurologia e Neurofisiologia pela Associação Médica Brasileira (AMB)
Habilitado em Medicina do Sono pela Associação Brasileira do Sono (ABS)
Médico do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Moinhos de Vento
Responsável Técnico pelo SONOLAB – Laboratório de Sono – Porto Alegre

Gilmar Fernandes do Prado, Professor Associado Livre Docente da Escola Paulista de Medicina

Gisele Sampaio Silva

Professora Adjunta Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP
Gerente Médica Programa Integrado de Neurologia do Hospital Israelita Albert Einstein

Guilherme de Oliveira Bustamante, Médico Assistente, Seção de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, FMRP-USP

Hélio A. Ghizoni Teive

Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Professor Adjunto de Neurologia da UFPR

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da UFPR

Coordenador do Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do HC da UFPR

Hélio Rubens Machado, Professor Titular e Chefe da Divisão de Neurocirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Anatomia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USPDr

Henrique Ballalai Ferraz, Livre-Docente da Disciplina de Neurologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Henrique Leonel Lenzi

Doutor em Patologia pela Universidade de Minas Gerais
Pesquisador Titular do Instituto Osvaldo Cruz, Fiocruz, RJ

Hideraldo Luis Souza Cabeça

Mestre em Medicina, Área de Neurologia, pela FMUSP

Preceptor de Neurologia da Residência de Neurocirurgia do Hospital Ofir Loiola, Belém, PA

Doutorando pelo Laboratório de Investigação em Neurodegeneração e Infecção do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém, PA

Vice-Coordenador do DC de Moléstias Infeciosas da ABN

Ivan Hideyo Okamoto

Doutor em Medicina – UNIFESP

Coordenador do Instituto da Memória – UNIFESP

Ivoneide Trindade

Especialista em Neurologia Infantil

Neuropediatra da AACD

Professora de Neurologia de Cursos do Tratamento Neuroevolutivo – Conceito Bobath

(ABRADIMENE)

Jaderson Costa da Costa

Professor Titular da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Professor do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS

Diretor do Instituto do Cérebro (InsCer) da PUCRS

Coordenador e Diretor Médico do Programa de Cirurgia da Epilepsia

Chefe de Serviço de Neurologia do Instituto do Cérebro da PUCRS

Jamary Oliveira-Filho

Médico pela Universidade Federal da Bahia

Residência em Neurologia pela Universidade de São Paulo

Especialização em Doenças Cerebrovasculares e Neurointensivismo pela Universidade de Harvard

Doutor em Neurologia pela Universidade de São Paulo

Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA

Joaquim Pereira Brasil Neto

Membro e Diretor Científico da Academia Brasileira de Neurologia

Docente Coordenador da Disciplina Neurofisiologia Médica da Universidade de Brasília

Doutor em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Ex-Visiting Fellow do National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, MD, U.S.A

John Fontenele Araújo, *Médico, Professor do Departamento de Fisiologia, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN*

José Antonio Livramento

Professor Livre-Docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina – USP

Sócio do Laboratório Spina-França

José Luiz Pedroso

Doutorando do Setor de Neurologia Geral e Ataxias da UNIFESP

Membro Titular da ABN

Membro da The Movement Disorder Society

Médico Assistente do Pronto-Socorro de Neurologia da UNIFESP

José M. Ferro

Professor Catedrático de Neurologia da Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal

Diretor do Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

José Roberto Tude Melo

Doutor em Medicina pelo Programa PDEE Brasil/França (Universidade Federal da Bahia e Assistance Publique Hôpitaux de Paris – Hôpital Necker Enfants Malades, Université Descartes Paris 5)

Neurocirurgião do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia – BA

Julien Bogousslavsky, *Department of Neurology and Neurorehabilitation, Genolier Swiss Medical*

Network, Clinique Valmont-Genolier, Glion sur Montreaux, Suíça

Leonardo Lerardi Goulart, Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC) e Associação Brasileira de Sono (ABS)

Leonel Tadao Takada

Neurologista

Médico Colaborador do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC – FMUSP)

Lia Theophilo, Médica Residente de Neuropediatria na UFRJ

Liselotte Menke Barea

Neurologista Infantil

Doutora em Neurologia pela FMRS

Professora de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA

Lívia Vianez Costa

Médica Neurologista Infantil

Pós-graduanda em Epilepsia e Vídeo-Eletroencefalografia – UNIPETE (Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias) do Hospital São Paulo – UNIFESP

Luciano de Paola

Mestre em Clínica Médica – Neurologia (UFPR)

Neurologista

Serviço de Eletroencefalografia, Hospital de Clínicas (UFPR)

Luciano Ribeiro Pinto, Jr.

Neurologista pela Academia Brasileira de Neurologia

Pesquisador da Disciplina de Medicina e Biologia do Sono pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Doutor em Neurociência pela UNIFESP

Lucila Bizari Fernandes do Prado

Médica Pediatra Especialista em Neurofisiologia Clínica, Área de Polissonografia

Preceptora do Setor Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da EPM-UNIFESP

Coordenadora do Laboratório de Sono Hospital São Paulo

Coordenadora do Laboratório de Pesquisa Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da EPM-UNIFESP

Luís dos Ramos Machado

Professor Assistente da Universidade de São Paulo (USP)

Sócio do Laboratório Spina-França

Luiz Antonio de Lima Resende

Mestre e Doutor pela na FMRP-USP, Livre-Docência na UNESP

Professor Titular de Neurologia na Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Luiz Eduardo Betting, Professor Assistente de Neurologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB/UNESP)

Luiz Paulo Queiroz

Neurologista da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Especialista em Cefaleia pelo The New England Center for Headache, Stanford, CT, EUA

Doutor em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Maramélia Araújo de Miranda-Alves

Médica Neurologista e Neurossonologista do Hospital São Luiz, Morumbi, SP

Neurossonologista no Fleury Medicina Diagnóstica

Neurologista do Setor de Neurologia Vascular da Disciplina de Neurologia da UNIFESP/EPM

Marcelo Volpon Santos, Médico Neurocirurgião, Divisão de Neurocirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Anatomia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Márcia L.F. Chaves

Médica Neurologista

Membro titular da ABN

Professora Adjunta de Neurologia – Departamento de Medicina Interna da FAMED/UFRGS e Serviço de Neurologia do HCPA/UFRGS

Pesquisadora do CNPq – nível II

Coordenadora do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Serviço de Neurologia do HCPA

Márcia Pradella-Hallinan

Neurologista, Neuropediatra, Mestra em Ciências Biomédicas pela Université Catholique de Louvain (Bélgica)

Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Responsável pelo Setor de Pediatria do Instituto do Sono

Marco Antônio Arruda

Neurologista da Infância e Adolescência

Mestre e Doutor em Neurologia pela Universidade de São Paulo

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Membro do Comitê de Cefaleias na Infância da International Headache Society

Marco Antônio Troccoli Chieia, Neurologista da Unidade de Doenças Neuromusculares da Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP

Marco Oliveira Py

Mestre e Doutor em Medicina pela UFRJ

Médico Neurologista do INDC / UFRJ

Coordenador do DC de Doenças Cerebrovasculares da ANERJ

Marcondes C. França, Jr.

Professor Assistente do Departamento de Neurologia, FCM-UNICAMP

Pesquisador dos Grupos de Doenças Neuromusculares e Neurogenética, FCM-UNICAMP

Secretário do Departamento Científico de Neurofisiologia Clínica, Academia Brasileira de Neurologia

Marcos Christiano Lange

Médico Neurologista

Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná (UFPR)
Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia
Coordenador da Residência Médica em Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR
Supervisor Médico da Unidade de Neurologia, Neurocirurgia e Psiquiatria do Hospital de Clínicas da UFPR
Coordenador do Departamento Científico de Doppler Transcraniano da Academia Brasileira de Neurologia (ABN)
Marcos Martins da Silva, Professor Assistente de Neurologia HUCFF/UFRJ

Marcos Masini

Doutor em Neurocirurgia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
Especialização em Neurocirurgia pela Universidade de Nottingham, Inglaterra
Professor Titular da Faculdade de Medicina da FACIPLAC – Uniplac – DF
Diretor Técnico da Clínica de Neurologia e Neurocirurgia Queóps Millenium, DF
Diretor Responsável Instituto para Procedimentos Minimamente Invasivos da Coluna Vertebral, DF
Vice-Presidente do Comitê de Coluna da Federação Mundial de Sociedades de Neurocirurgia
Ex-Presidente da Federação Latina Americana de Sociedades de Neurocirurgia
Ex-Presidente da Academia Brasileira de Neurocirurgia
Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia

Marcos Raimundo Gomes de Freitas

Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro
Professor Titular Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense

Marcos Vinicius Calfatt Maldaun, Neurocirurgião do Hospital Sírio Libanês, São Paulo

Maria Eduarda Nobre

Neurologista

Mestre e Doutora em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Maria Durce Costa Gomes

Neurologista Infantil e Neurofisiologista do Setor de EEG do Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco

Neurologista Infantil da Emergência Pediátrica do Hospital da Restauração – Recife-PE

Neurologista Infantil da AACD Pernambuco

Neurofisiologista do Setor de Neurofisiologia Clínica do IMIP

Maria Lúcia Brito Ferreira, Coordenadora do Centro Estadual de Referência para Atenção a Pacientes Portadores de Doenças Desmielinizantes do Hospital da Restauração, Recife, PE, Brasil – CRAPPDD/HR

Maria Lucia Schmitz Ferreira Santos

Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital da Restauração – Recife-PE

Coordenadora do Centro Estadual de Referência e Atenção aos Pacientes Portadores de Doenças Desmielinizantes do Hospital da Restauração – CRAPPDD-HR

Marília Niedermayer Fagundes

Médica Pneumologista

Médica diarista UTI Neurológica do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia

Doutora em Pneumologia pela Universidade de São Paulo

Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro

Professora Titular de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Professora Associada de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo

Marleide da Mota Gomes, *Professora associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)*

Marzia Puccioni-Sohler, MD, PhD

Neurologista, Professora adjunta da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)/ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Chefe do Serviço de Patologia Clínica/ Responsável pelo Laboratório de LCR do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ

Consultora científica do Laboratório Neurolife, RJ

Maurer Pereira Martins, *Instituto de Medicina Vascular do Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS*

Maurício André Gheller Friedrich

Doutor em Clínica Médica pelo Hospital São Lucas da PUCRS

Diretor do Instituto de Medicina Vascular do Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS

Mauro Eduardo Jurno

Doutor em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Professor da Faculdade de Medicina de Barbacena

Coordenador da Residência de Clínica Médica da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)

Mônica Santoro Haddad

Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP).

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Murilo Santos de Souza, *Neurointensivista na Unidade de Recuperação Neurocardiológica do Hospital Espanhol, Salvador, BA*

Newra T. Rotta

Neurologista Infantil

Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRGS

Livre Docente

Norberto Cabral

Médico Neurologista

Doutor em Epidemiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Professor Titular de Medicina da Univille

Octavio Cintra

Especialista e Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

Pós-Graduado pela University of Texas – Southwestern Medical Center at Dallas, Parkland Memorial Hospital, Dallas, USA

Membro da Arnett Foundation, Santa Barbara, CA, USA

Octávio Marques Pontes Neto

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Professor Doutor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Orlando Graziani Povoas Barsottini

Professor Afiliado-Doutor do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Coordenador dos Setores de Neurologia Geral e Ataxias da Disciplina de Neurologia Clínica da UNIFESP

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia e da The Movement Disorders Society

Pesquisador do Instituto do Cérebro (IEP)

Hospital Israelita Albert Einstein

Otávio Augusto Moreno de Carvalho

Especialista em Neurologia (Academia Brasileira de Neurologia), Líquido Cefalorraquidiano e Neurologia Tropical (Universidade de São Paulo) e Patologia Clínica (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica)

Chefe do Laboratório de Líquido Cefalorraquidiano da Fundação José Silveira, Salvador, BA

Ex-Residente de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP

Patrícia da Silva Sousa Carvalho

Neurologista Infantil

Neurofisiologista Clínica

Professora Adjunta da Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Doutora em Ciências, Área de Concentração Neurociências pela EPM/UNIFESP

Patricia de Carvalho Aguiar

Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo-SP

Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP)

Patricia Gomes Fonseca, Neurologista – Clínica Neurológica de Joinville, Hospital Municipal São José Joinville

Patrícia Machado Peixoto

Neurologista pela Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto

Médica Neurologista da Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Neurologista do Centro de Orientação Médico-Psicopedagógica (COMPP)

Neurologista Responsável pelo Ambulatório de Cefaleia da Clínica Neurosul – Brasília-DF

Patrícia Vidal de Negreiros Nóbrega, Fisioterapeuta, Mestre pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Paulo Caramelli

Neurologista, Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Paulo César Soares

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB

Médico plantonista da Unidade Neurointensiva do Hospital Espanhol, Salvador, BA

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci

Professor Associado Livre Docente

Chefe do Setor de Neurologia do Comportamento

Coordenador do Instituto da Memória

Escola Paulista de Medicina/UNIFESP

Paulo Henrique Pires de Aguiar, Doutor e Livre-Docente, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Paulo José Lorenzoni

Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná

Neurologista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Paulo André Teixeira Kimaid

Título de Especialista em Neurologia pela ABN/AMB

Título de Especialista em Neurofisiologia Clínica pela SBNC/AMB

Mestrado e Doutorado pela UNICAMP

Presidente da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica

Coordenador do Departamento de Neurofisiologia Clínica da ABN

Paulo Pereira Christo

Professor da Pós-Graduação da Santa Casa de Belo Horizonte, MG

Coordenador do Ambulatório de Neuroinfecção do Hospital das Clínicas UFMG

Neurologista do Hospital de Doenças Infecciosas Eduardo de Menezes – FHEMIG

Pedro Ferreira Moreira Filho

Professor Associado III de Neurologia da Faculdade de Medicina da UFF

Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Cefaleia

Pedro Telles Cougo Pinto, Faculdade de Medicina USP de Ribeirão Preto, Departamento de Neurociências e Comportamento

Péricles Maranhão-Filho

Professor Adjunto de Neurologia Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ)

Neurologista do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Rafael de Tasso Almada Picardi

Acadêmico de Medicina na UNIFENAS-BH

Bolsista de Iniciação Científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)

Raimundo Nonato D. Rodrigues, Médico Neurologista do Departamento de Neurologia e Transtornos do Sono do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília, DF

Raul Alberto Valiente, Médico Assistente do Serviço de Neurologia Clínica do Hospital Santa Marcelina

Renato Puppi Munhoz

Médico Neurologista do Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do HC da UFPR
Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Cajuru, PUC/PR
Coordenador Médico da Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo

Ricardo Nitrini, Professor associado do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Ricardo Santos de Oliveira

Médico Neurocirurgião
Doutor em Clínica Cirúrgica da Divisão de Neurocirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Anatomia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Ronaldo Abraham

Professor de Neurologia do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté
Doutor em Ciências, Área de Neurologia, pela FMUSP
Coordenador do DC de Moléstias Infecciosas da ABN

Rosa Hasan

Médica Neurologista Assistente do Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP)
Médica Responsável pelo Laboratório de Sono da Faculdade de Medicina do ABC

Rosana Herminia Scola

Professora Adjunta em Neurologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná
Neurofisiologista Clínico
Chefe do Setor de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da UFPR

Rosana S. Cardoso Alves

Médica Neurofisiologista Clínica
Professora Colaboradora da Disciplina de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Rosimeire Vieira da Silva, Doutora em Ciências pelo Departamento de Psicobiologia da UNIFESP/EPM

Rubens José Gagliardi, Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Rubens Morato Fernandez, Neurologista da Secretaria de Saúde do Distrito Federal; Preceptor de Residentes do Hospital de Base do Distrito Federal

Rudimar Riesgo

Neurologista Infantil – Doutor em Pediatria com Ênfase em Neuropediatria
Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRGS

Ruth Geraldês

Mestra em Neurociências pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Assistente Hospitalar de Neurologia, Unidade de AVC, Departamento de Neurociências Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Sandro Luiz de Andrade Matas

Coordenador do Serviço de Líquor da Disciplina de Neurologia da UNIFESP-EPM
Professor Afiliado do Departamento de Medicina da UNIFESP
Neurologista do Senne Liquor Diagnóstico
Sérgio Antoniuk, Neurologista Infantil do Hospital Pequeno Príncipe

Sheila Maria Ouriques Martins

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS
Doutora em Neurologia Vascular pela UNIFESP
Consultora Técnica do Ministério da Saúde
Presidente da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e Coordenadora do DC de Doenças Cerebrovasculares da ABN
Coordenadora do Centro de AVC do Hospital Moinhos de Vento
Coordenadora da Unidade de AVC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Representante do Brasil no Comitê Diretor da World Stroke Organization

Sonia Maria Dozzi Bruck

Assistente do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento pela FMUSP
Responsável pelo Ambulatório de Neurologia Cognitiva do Hospital Santa Marcelina

Sonia Togeiro

Doutora em Pneumologia
Médica e Pesquisadora do Instituto do Sono
Professora Responsável pelo Curso de Especialização em Medicina do Sono (AFIP/SP)

Soraya Pulier da Silva, Neurologista do Hospital Quinta D'Or

Soraia Ramos Cabette Fabio, Mestre e Doutora em Neurologia (MD, PhD) pelo Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de medicina de Ribeirão Preto, USP

Stella Tavares

Médica Neurofisiologista, Clínica, Coordenadora do Laboratório de Sono do Serviço de Neurofisiologia Clínica do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP)
Responsável pelo Setor de Polissonografia do Departamento de Neurofisiologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo

Teresa Cristina Lopes Romio

Neurologista pela AMB e ABNeuro
Membro do NUDEC

Thereza Cristina Correa Ribeiro

Pediatra Infectologista
Coordenadora do Centro de Atendimento à Criança Portadora da Síndrome e Imunodeficiência

Adquirida do Distrito Federal

Valéria Santoro Bahia

Neurologista

Doutora em Neurologia pela FMUSP

Médica Colaboradora do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC – FMUS

Vanessa van der Linden

Especialista em Pediatria e Neurologia Infantil

Mestre pela Universidade de São Paulo

Neurologista Infantil e Coordenadora Clínica da AACD de Pernambuco

Vanderci Borges, Professora Afiliada Doutora do Setor de Transtornos do Movimento da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Vitor Tumas, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP)

Viviane Flumignan Zétola

Médica Neurologista

Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Mestre em Medicina Interna pela UFPR

Doutora em Neurologia pela Universidade de São Paulo

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Prefácio

A ABN já possui um grande patrimônio histórico, mais de meio século de existência. Em uma sociedade em que tantas instituições nascem e desaparecem, isso, sem dúvida, já é uma vitória. Mas, para além da nossa história, a trajetória da ABN tem se consolidado em duas importantes frentes. A primeira tem sido a de congregar a categoria dos médicos neurologistas e neurocientistas. A segunda, de empreender esforços para transformar os saberes de várias partes do planeta em saberes da comunidade neurológica.

Pensar essa comunidade implica em buscar os conhecimentos mais avançados onde quer que eles estejam e, ao mesmo tempo, compreender as nossas particularidades. Isto é, sobretudo as advindas das influências étnicas e ambientais.

Cada avanço, cada descoberta de uma técnica nova, de um método mais eficiente, de um novo remédio, de novos questionamentos, é fundamental para aliviar a dor de quem está na ponta, de quem mais precisa do saber médico e científico, o paciente local. Problemas de saúde pública não podem ser esquecidos quando tratamos de neurologia no Brasil.

Enfim, para alcançar nossos objetivos, neurologistas e neurocientistas devem estar atentos aos avanços tecnológicos nas áreas de genética, da imunologia e da imagem, que bem aplicados vem permitindo mudanças importantes nas ciências neurológicas, da visão diagnosticista para a fase de terapêutica medicamentosa e reabilitadora e, mais recentemente, a fase preventiva. Esta atualmente tem a ênfase necessária para trazer alento aos portadores de doenças genéticas ou degenerativas.

Ao longo de todos esses anos foi possível vivenciar o crescimento e expansão da neurologia com a produção científica e a mudança da prática médica hoje baseada em evidências.

Com o mesmo entusiasmo de sempre e com a visão da ciência já globalizada, sem menosprezar a individualidade tão importante ao tratar de seres humanos, a ABN concebeu este livro e entrega-o aos usuários, desejando que seja um marco para a prática neurológica e principalmente um incentivo aos estudantes de medicina para abraçar esta especialidade.

Elza Dias Tosta

Agradecimentos

Este trabalho não teria sido possível sem o incentivo e a colaboração da Presidente da Academia Brasileira de Neurologia, Dra. Elza Dias Tosta, e dos membros da sua Diretoria.

Agradeço, ainda, aos inúmeros colegas que manifestaram vivo interesse na publicação deste Tratado, o que nos deu o ânimo necessário para a sua concretização.

Joaquim Pereira Brasil Neto

Aos amigos da Academia Brasileira de Neurologia e do Departamento de Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Osvaldo M. Takayanagui

Dedicatórias

À minha esposa Ana Eunice e meus filhos Marcelo e Victor;a meu pai Ricardo e
à minha mãe Maria Laura (*in memoriam*).

Joaquim Pereira Brasil Neto

À esposa Angela, aos filhos Alexandre e Talita, e aos netos Pedro, Lorenzo e
Sarah.

Osvaldo M. Takayanagui

Siglas e Abreviaturas

ADEM = encefalomielite disseminada aguda
AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida
BCNU = bromoetilclornitrozureia
BHE = barreira hematoencefálica
BO = banda oligoclonal
CET = complexo esclerose tuberosa
DNET = tumores desembrioblásticos primitivos
DVP = derivação ventriculoperitoneal
EMP = encefalopatia mioclônica precoce
GCV = ganciclovir
GFAP = *glial fibrillar astrocytic protein*
HAART = terapia antirretroviral altamente ativa
HPIV = hemorragia peri-intraventricular
INTR = inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
IRIS = síndrome inflamatória de reconstituição imune
LCR = líquido cefalorraquidiano
LPV = leucomalácia periventricular
LPSNC = linfoma primário do sistema nervoso central
MDM = *murine double minute*
NOM = neuromielite óptica
NT = neurotuberculose
PC = paralisia cerebral
PCR = reação de polimerização em cadeia
PCV = procarbazina, vincristina, carboplastina
PDGF = fator de crescimento derivado das plaquetas
PTEN = *phosphatase and tensin homolog*
RIFFT = soroneutralização
SGB = síndrome de Guillain-Barré
SIV = vírus da imunodeficiência do símio
SLG = síndrome de Lennox-Gastaut
SNC = sistema nervoso central

SO = síndrome de Ohtahara

SW = síndrome de West

TAC = tomografia computadorizada de crânio

TK = timidina quinase

PARTE 1

História da Neurologia e Considerações Gerais

ESBOÇO

Capítulo 1: História da Neurologia

Capítulo 2: História da Neurologia Brasileira

Capítulo 3: A Neurologia como Especialidade Médica: Uma Interpretação Histórica

CAPÍTULO 1

História da Neurologia

Hélio A. Ghizoni Teive

A neurologia é uma especialidade médica altamente complexa e, na atualidade, mesmo com os inúmeros avanços obtidos ao longo das últimas décadas, ela ainda é considerada, particularmente entre os estudantes de medicina, uma área muito difícil.

De outra forma, tem-se observado em todo o mundo, principalmente nos Estados Unidos, um maior interesse pela área de neurologia, com um aumento cada vez maior da demanda, em virtude da maior prevalência de doenças neurológicas na população idosa (Freeman, Vatz, 2010).

Desta forma o futuro da neurologia é altamente promissor e, na atualidade, quando a especialidade se subdivide em diversas áreas de *expertise*, faz-se necessária uma revisão básica da sua história.

Há exatos 129 anos foi criada em Paris (França), no famoso hospital Salpêtrière, a primeira cátedra de doenças do sistema nervoso.

A história da neurociência, e em particular da neurologia, compõe-se de vários passos, com inúmeras descobertas e avanços que foram proporcionados pelos estudos de vários pesquisadores da área básica, neurocientistas, médicos, incluindo descobertas monumentais nas áreas de neuroanatomia, neurofisiologia, neuropatologia, semiologia e propedêutica e, mais recentemente, nas áreas de biologia molecular, neurogenética e neuroimagem.

Em associação a todas essas áreas básicas está a neurologia clínica, que é a especialidade que avalia e trata pacientes com enfermidades oriundas do sistema nervoso central e periférico.

Enumerar todos os pesquisadores que contribuíram para a descoberta e a evolução da neurologia como especialidade médica seria uma tarefa muito difícil. Poder-se-iam resumir as principais contribuições para a história da neurologia, enfatizando as principais figuras que contribuíram significativamente para a formação desta especialidade.

De uma forma geral considera-se que a neurologia iniciou-se com os estudos de Thomas Willis (1621-1675) e seus colegas em Oxford, no Reino Unido, sendo Willis alcunhado, segundo Feidel, como o fundador da neurologia (Finger, 1994).

Willis foi professor de Filosofia Natural da Universidade de Oxford e publicou livros de anatomia comparada, fisiologia e patologia do encéfalo e dos nervos. No seu famoso livro intitulado *Cerebri Anatome*, de 1664, Willis cunhou o termo “neurologia” como significado de *doctrine (or teaching) of the nerves* (Finger, 1994).

As contribuições de Thomas Willis à neurologia foram inúmeras, mas podem-se resumir os estudos de neuroanatomia, com a descrição do famoso círculo ou polígono de Willis, de neurofisiologia, mas também com descrições monumentais de doenças como a epilepsia do lobo temporal e a miastenia *gravis*, entre outras (Finger, 1994).

Entre os inúmeros pesquisadores que realizaram estudos de grande vulto na área da neurociência não se pode esquecer dos nomes de Paul Broca (1824-1880), que relacionou a linguagem e a afasia, com lesões do córtex frontal, Jan Evangelista Purkyně, ou Purkinje nas grafias inglesa e germânica (1787-1869), com os seus desenhos de neurônios, particularmente da região cerebelar, e Camilo Golgi

(1843-1926), pela criação do método de coloração com o nitrato de prata, que permitiu a outros cientistas, como Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), estudar vários elementos do sistema nervoso. A propósito, a contribuição do pesquisador espanhol Ramón y Cajal à neurologia é imensa, com a definição da famosa doutrina neuronal que o levou a ganhar o prêmio Nobel de 1906, juntamente com o professor Camilo Golgi de Pavia, Itália (Finger, 1994). Acrescenta-se a esses nomes o de Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952), da mesma forma vencedor do prêmio Nobel, neurofisiologista que criou o conceito de sinapse (Finger, 1994).

Na área de neurologia faz-se mister citar também as contribuições magníficas de Silas Weir Mitchell (1829-1914), Charles-Edouard Brown-Séquard (1817-1894), Sir William Gowers (1845-1915), Jules-Joseph Dejerine (1849-1917), Joseph Babinski (1857-1932) e John Hughlings Jackson (1835-1911) (Finger, 1994).

O professor Hughlings Jackson, neurofisiologista clínico, criador da chamada neurologia científica, pode ser alcunhado também de Pai da Neurologia Inglesa (Finger, 1994; Clifford Rose, 1999).

De uma forma geral, pode-se dizer que a definição da neurologia clínica como verdadeira especialidade médica ocorreu, sem sombra de dúvidas, no ano de 1882, quando foi criada a cátedra de doenças do sistema nervoso no Hospital de La Salpêtrière, em Paris, na França, cujo primeiro professor foi o grande mestre Jean-Martin Charcot (Finger, 1994; Clifford Rose, 1999; Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995; Miller, 1967).

Jean-Martin Charcot (Figura 1.1) nasceu em Paris, em 29 de novembro de 1825, filho de um construtor de carruagens, e faleceu em 16 de agosto de 1893, aos 68 anos, já consagrado mundialmente como o Pai da Neurologia, na província de Morvan, interior da França (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995).



FIGURA 1.1 Professor Jean-Martin Charcot (1825-1893).

O hospital de La Salpêtrière era, na verdade, um grande asilo, com uma população de cerca de 5

mil pacientes de todas as idades, geralmente portadores de doenças crônicas, incuráveis, de todos os tipos, particularmente do sistema nervoso. Charcot descrevia o Hospital La Salpêtrière como o “grande asilo da miséria humana” (Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995).

Neste hospital, que foi um verdadeiro museu vivo de enfermidades e patologia, Charcot e sua equipe estudaram e definiram inúmeras doenças neurológicas, retirando-as do obscurantismo vigente na época (Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995).

Entre as influências que Charcot teve na sua formação acadêmica devem-se citar as de Duchenne de Boulogne (que ele considerava o seu grande mestre em neurologia), do professor Rayer (que o ajudou sobremaneira na carreira médica), de E.F. Vulpian (íntimo amigo e colaborador científico) e também do neurologista inglês J.H. Jackson, por quem Charcot tinha grande admiração (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995).

A ascensão científica de Charcot na França, posteriormente em toda a Europa e finalmente em todo o mundo coincidiu com uma época de grande progresso econômico, político e sociocultural da sociedade francesa (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995).

As contribuições do professor Charcot para a medicina, particularmente para a neurologia, são de tamanha ordem, que se encontra sua influência marcante nas principais doenças neurológicas conhecidas (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995; Lellouch, 1994; Kundu, 2004).

Charcot, considerado o primeiro professor de doenças do sistema nervoso no mundo, tinha uma fabulosa memória visual, gostava particularmente de desenhar os pacientes que examinava (posturas anormais, sinais) e pôde descrever inúmeras doenças neurológicas graças ao chamado método anatomoclínico (avaliação clínica meticulosa dos pacientes e posterior correlação com os estudos de necrópsia) (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995; Bonduelle, 1994; Goetz, 2010).

Tornaram-se nesta época mundialmente famosas e repletas de assistentes de todas as partes do mundo, as aulas do professor Charcot com discussão de casos clínicos, feitas de improviso, às terças-feiras, no Hospital La Salpêtrière, conhecidas como *Leçons du mardi à La Salpêtrière*. Nesta época, Charcot era conhecido como o “César da Salpêtrière”, em face do seu temperamento austero, reservado, quase taciturno, bem como da sua autoridade férrea e da sua liderança entre os seus pares (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995; Guinon, 1925; Souques, 1925).

Entre os vários e famosos discípulos de Charcot podem-se citar os nomes de Bouchard (que posteriormente tornou-se seu desafeto e inimigo na carreira acadêmica), Joffroy, Debove, Raymond, Brissaud, Pierre Marie, Pitre, Bourneville, Gilles de la Tourette, Babinski, Guinon, Souques e Meige. Com relação aos inúmeros médicos e neurologistas estrangeiros que estagiaram sob a supervisão de Charcot, devem-se lembrar os nomes de Bechterew, Darkschewitch, Kojewnikow, Marinesco, Sachs e Sigmund Freud (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995).

Charcot foi o responsável pela definição de vários sinais semiológicos em neurologia, sendo os mais importantes: a caracterização dos diferentes tipos de distúrbios urinários de causa neurológica; a artropatia de causa neurogênica (conhecida como “articulação de Charcot”); a síndrome piramidal; a semiologia do corno anterior; a prosopagnosia; os sinais clínicos da doença de Parkinson, entre outros (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995).

Em relação à descrição de doenças neurológicas, podem-se citar, de forma resumida, as seguintes contribuições magistrais de Charcot: a descrição da esclerose lateral amiotrófica (conhecida como doença de Charcot), a esclerose múltipla (definida por Charcot e Vulpian como esclerose em placas), a artropatia tabética, a doença de Charcot-Marie-Tooth, a claudicação intermitente, os estudos de localização cerebral e de doenças da medula espinhal (com a sistematização dos tratos e fascículos da medula espinhal), a patogênese da hemorragia cerebral (por meio da descrição dos microaneurismas

de Charcot-Bouchard), os estudos sobre afasias, sífilis, paralisia facial, epilepsia (em particular a clássica descrição dos automatismos deambulatórios) e, finalmente, os estudos sobre a histeria (histereoepilepsia) e sobre hipnose. Estas últimas contribuições científicas de Charcot foram alvo de muita discussão e de críticas entre seus contemporâneos, motivando inúmeras polêmicas envolvendo o seu nome, inclusive colocando sob suspeita o caráter científico dos seus estudos na época. A utilização do método de hipnotismo no tratamento de pacientes histéricos foi definida por seu colaborador e discípulo, Pierre Marie, como um “leve ponto fraco” do grande mestre (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995; Sigerson, 1962; Goetz, Bonduelle, 1995).

Com relação aos distúrbios do movimento, Charcot teve participação decisiva na descrição de várias enfermidades, tanto hipocinéticas, como a doença de Parkinson, como hipercinéticas, como, por exemplo, os tiques e a síndrome de Tourette, além de contribuir com opiniões e ideias em outras enfermidades como as ataxias locomotoras (em especial a ataxia de Friedreich), as coreias (de Huntington e de Sydenham) e as síndromes agora definidas sob o nome *startle* (síndromes do susto exagerado) (franceses saltitantes do Maine, Latah, Myriachti) (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995; Teive, Zavala, Iwamoto, *et al.*, 2001; Teive, 1998; Teive, Chien, Munhoz *et al.*, 2008).

Deve-se ressaltar também que Charcot iniciou em seu serviço, no Hospital La Salpêtrière, a documentação fotográfica dos pacientes com várias enfermidades neurológicas, as quais foram posteriormente publicadas na *Iconographie Photographique de la Salpêtrière*. Este procedimento antecedeu em muitos anos a filmagem de pacientes com distúrbios do movimento, que nos dias atuais permite melhor análise e estudo dos diferentes tipos de movimentos anormais (Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995; Teive, Almeida, Arruda, 2001).

Existem obviamente vários outros nomes de importância na história da neurologia, contudo, sem dúvida, o nome de Charcot é o mais notável, e provavelmente ele fez o maior número de contribuições para a nosologia médica do que qualquer outro na história da medicina em geral (Finger, 1994; Guillain, 1959; Goetz, 1987; Goetz, Bonduelle, Gelfand, 1995; Miller, 1967).

A criação da neurologia no Brasil, primeiramente no Rio de Janeiro, com o professor Antônio Austregésilo (considerado o primeiro professor da cátedra de neurologia da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, em 1912), o pioneiro da neurologia brasileira, e posteriormente em São Paulo, em 1925, com a indicação do professor Enjolras Vampré para a coordenação da Clínica Neurológica e Psiquiátrica da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, posteriormente definida como Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, teve forte influência da escola neurológica francesa (Gomes, 1998; Reimão, 1999; Teive, Sá, Silveira Neto, *et al.*, 1999).

Tanto Austregésilo como Vampré realizaram estágios em serviços de neurologia de Paris coordenados, em sua maioria, por discípulos do professor Charcot, como Pierre Marie e Babinski, além também de estágios no serviço do famoso professor Jules Déjerine (Gomes, 1998; Reimão, 1999; Teive, Sá, Silveira Neto *et al.*, 1999; Teive, Germiniani, 2008).

A influência de outros serviços de neurologia da Europa na neurologia brasileira foi muito pequena, e deve-se ressaltar que no século XX a escola neurológica brasileira passou a sofrer grande influência da moderna escola de neurologia dos Estados Unidos, o que se mantém até os dias atuais.

REFERÊNCIAS

Bonduelle, M. Charcot, anatomo-pathologist. *Arch Anat Cytol Pathol*. 1994; 42:171–180.

Clifford Rose, FA short history of neurology. The British contribution 1660-1910. Oxford: Butterworth Heinemann, 1999.

Finger, S. Origins of neuroscience. A history of explorations into brain function. New York: Oxford University Press, 1994.

Freeman, WD, Valtz, KA. The future of neurology. *Neurol Clin.* 2010; 28:537–561.

Goetz, CG, Bonduelle, M, Gelfand, T. Charcot: constructing neurology. New York: Oxford Univ Press, 1995.

Goetz, CG. Charcot: the clinician. The Tuesday lessons. New York: Raven Press, 1987.

Goetz, CG, Bonduelle, M. Charcot as therapeutic interventionist and treating neurologist. *Neurology.* 1995; 45:2102–2106.

Goetz, CG. Chapter 15: Jean-Martin Charcot and the anatomo-clinical method of neurology. *Handb Clin Neurol.* 2010; 95:203–212.

Gomes, MM. Marcos históricos da neurologia. Rio de Janeiro: Editora Científica Nacional, 1998.

Guillain, GJ-M. Charcot; his life-his work. New York: Paul B. Hoeber, 1959.

Guinon, G. Charcot intime. Hommage a Charcot. *Paris Medical.* 1925; Mai 23; 511–516.

Kundu, AKR. Charcot in medical eponyms. *JAPI.* 2004; 53:716–718.

Lellouch, A. Charcot, discoverer of diseases. *Rev Neurol (Paris).* 1994; 150:506–510.

Miller, H. Three great neurologists. *Proc R Soc Med.* 1967; 60:399–405.

Reimão, R. História da neurologia no Brasil. São Paulo: Lemos Editorial, 1999.

Sigerson, G. Lectures on the diseases of the nervous system by J-M Charcot. New York: Hafner Publishing Company, 1962.

Souques, A. Charcot Intime. *La Presse Medicale.* 1925; 42:693–698.

Teive, HAG, Sá, DS, Silveira, Neto O, Silveira, AO, Werneck, LC. Professor Antonio Austregésilo. O pioneiro da neurologia e do estudo dos distúrbios do movimento no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999; 57:898–902.

Teive, HAG, Almeida, SM, Arruda, WO, Sá, DS, Werneck, LC. Charcot and Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59:295–299.

Teive, HAG, Chien, HF, Munhoz, RP, Barbosa, ER. Charcot's contribution to the study of Tourette's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008; 66:918–921.

Teive, HAG, Germiniani, FMB. A história da neurologia no estado do Paraná. *O Dendrito.* 2008; 14:45–47.

Teive, HAG, Zavala, JA, Iwamoto, FM, Sa, D, Carraro, H, Jr., Werneck, LC. Contributions of Charcot and Marsden to the development of movement disorders in the 19th and 20th centuries. *Arq*

Neuropsiquiatr. 2001; 59:633–636.

Teive, HAG. Charcot's contribution to Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56:141–145.

CAPÍTULO 2

História da Neurologia Brasileira

Marleide da Mota Gomes, Péricles Andrade Maranhão Filho e Hélio A. Ghizoni Teive

Em 2012 a neurologia brasileira completou oficialmente 100 anos, se considerarmos seu marco inicial oficial a inauguração da cadeira de neurologia da Faculdade de Medicina no Rio de Janeiro. O seu primeiro catedrático foi Antônio Austregésilo Rodrigues Lima (1876-1933), o Pai da Neurologia Brasileira. Em relação ao tempo de vida da neurologia brasileira poderíamos dividi-lo em quatro épocas: pré-clássica, clássica, moderna e pós-moderna.

ÉPOCA PRÉ-CLÁSSICA

A época pré-clássica da neurologia brasileira tem base na clínica médica, na psiquiatria e em nomes da Escola Tropicalista Baiana. Em 1866 houve a publicação do primeiro número da *Gazeta Médica da Bahia*. Essa escola teve vários médicos ilustres, nenhum brasileiro nato. Entre eles surgiu José Francisco da Silva Lima (1826-1910), estudioso do beribéri, cujos trabalhos repercutiram na capital do império. Ele gerou 20 comunicações: “Contribuição para a história de uma moléstia que reina atualmente na Bahia, sob a forma epidêmica, e caracterizada por paralisia, edema e fraqueza geral”. João Vicente Torres Homem (1837-1887), professor da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, formado em 1858, foi considerado a maior figura da medicina brasileira do século passado, e, para alguns, de todos os tempos. Foi ele um interessado por doenças neurológicas, especialmente pelos transtornos vasculares, e esmerou-se no diagnóstico topográfico das neuropatias. Além de clínico notável, teve grande influência na medicina experimental. Apesar de não ter podido beneficiar-se plenamente das grandes descobertas do final do século passado, no terreno da patologia, fisiologia e microbiologia, Torres Homem, entre outras observações, entreviu a sede cerebral de várias manifestações clínicas, comprovadas posteriormente pelos estudos de necrópsia e dados anatomopatológicos. Além de grande didata, também foi o precursor da valorização da literatura médica nacional. Com base na fundamentação anatomoclínica, é de sua autoria o primeiro livro brasileiro inteiramente dedicado à neurologia: *Lições sobre as moléstias do sistema nervoso, feitas na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro*, de 1878. Entre seus ilustres alunos encontramos Francisco de Castro (1857-1901), codenominado “o divino mestre”, e Miguel Couto (1865-1934). Juliano Moreira (1873-1932) se diplomou em 1891 pela Faculdade de Medicina da Bahia com a tese de doutoramento: *Etiologia da syphilis maligna precoce*. Poliglota, de grande erudição, de ascendência negra e nascido antes da abolição da escravidão, frequentou vários cursos na Europa, entre eles o de anatomia patológica, ministrado pelo médico e político alemão Rudolf Virchow (1821-1902), o Pai da Patologia Moderna. Foi justamente considerado o patriarca da psiquiatria científica brasileira. Foram várias as suas contribuições, não só na área psiquiátrica, mas também tropicalista e neurológica. Nestas últimas, as de maior interesse foram: *Discinesias arsenicais*, *Perturbações no decurso da sífilis*, *Perturbações mentais e nervosas no Brasil*; *Charcot e sua obra*; *A new contribution to the study of dementia*

paralytica in Brazil, Os reflexos tendinosos na fase pós-paroxística da epilepsia. Ele foi diretor do Hospício Nacional de Alienados e modernizou o velho hospital, possibilitando a humanização do tratamento psiquiátrico, tendo sido um dos primeiros a divulgar a raquicentese com fins diagnósticos. Em 1903 foi nomeado diretor do Hospital Nacional de Alienados e diretor geral da Assistência Médico Legal aos Alienados, cargo que ocupou por 27 anos. Antônio Austregésilo Rodrigues Lima integrou a sua equipe.

As primeiras cadeiras de clínica psiquiátrica e de moléstias nervosas nas duas faculdades de medicina existentes no Brasil foram ocupadas em 1883. Até então essas disciplinas eram ministradas pelos mestres da clínica médica. No Rio de Janeiro, João Carlos Teixeira Brandão (1854-1921) ocupou a cadeira de clínica psiquiátrica e de moléstias nervosas, e, na Bahia, Augusto Freire de Maia Bitencourt (1847-1891). Cabe lembrar que o ensino da psiquiatria começou a se estruturar mais cedo que o da neurologia. Apenas em 1882 Jean Martin Charcot (1825-1893) foi indicado, na Faculdade de Medicina de Paris, como professor da autônoma disciplina neurológica, notabilizada pelo seu detentor, apesar de pouco antes a Universidade de Harvard ter criado a cadeira de fisiologia e patologia de sistema nervoso (1864), e a Universidade da Pensilvânia, a de neurologia. Portanto a nossa neurologia teve seu início não apenas na influência recém-nata de origem dominante francesa, mas também americana.

O professor Jean-Martin Charcot (1825-1893), considerado o Pai da Neurologia e o seu fundador, foi o primeiro professor de doenças do sistema nervoso. A neurologia emergiu como uma especialidade da medicina interna, durante a segunda metade do século XIX, no Hospital Salpêtrière, em Paris, França, com o professor Charcot e seus discípulos, incluindo os professores Pierre Marie, Babinski, Gilles de La Tourette, Brissaud, Bourneville, Guinon, Meige, Souques, Pitré, Dbove, entre outros. A escola neurológica, criada pelo professor Charcot, contribuiu significativamente, de forma indireta, para o desenvolvimento da Escola Neurológica Brasileira, que se consolidou em 1911, no Rio de Janeiro, com o professor Antônio Austregésilo.

ÉPOCA CLÁSSICA

A segunda época da neurologia brasileira, a clássica, se inicia com a primeira cátedra de neurologia da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, tendo como líder Antônio Austregésilo, natural de Recife e diplomado médico pela Faculdade Nacional de Medicina, em 1899. Nesta época percebemos o apogeu da influência da semiologia e da nosografia, que tiveram como grandes mestres Charcot e seus discípulos: Joseph Babinski (1857-1932) na semiologia neurológica geral e Pierre Marie (1853-1940), principalmente na semiótica das anartrias e afasias. No Brasil, a escola dominante continuava a ser a do Rio de Janeiro com seus catedráticos. A semiologia era muito prezada, assim como o método diagnóstico anatomoclínico iniciado pelo francês René Laennec (1781-1826) e difundido no âmbito neurológico por Charcot.

A origem da semiologia neurológica nacional se deve verdadeiramente à figura de Aloysio de Castro (1881-1959), que se diferenciou como homem de extrema cultura e elegância. Foi médico, poeta, romancista, compositor e crítico de clássicos, humanista e docente. Filho de Francisco de Castro, formou-se médico em 1903 pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, apresentando como tese um trabalho de 232 páginas e intitulado: *Das desordens da marcha e seu valor clínico*. Por este brilhante trabalho e por ter sido o melhor aluno de sua turma, Aloysio de Castro recebeu da Congregação da Faculdade de Medicina o prêmio de uma viagem à França para aperfeiçoar-se em semiologia nervosa. Em agosto de 1906 aportou em Paris, empunhando carta de apresentação elaborada por Miguel Couto para aperfeiçoar-se em semiologia nervosa no Hôpital Bicêtre. Nesta época, o centro estava sob a tutela do famoso neuropatologista francês Pierre Marie, considerado uma

das maiores expressões da neurologia mundial. Aloysio frequentou assiduamente a enfermaria e o laboratório, e como assistente de Marie aprendeu as sutilezas do exame neurológico. Durante sua estada na França aproximou-se também dos grandes mestres Vidal e Chauffard, além de ter frequentado o Hospice de la Salpêtrière e o L'Hospice de La Charité. Em 1907 retornou ao Brasil reassumindo seu posto como assistente de clínica propedêutica, na faculdade de medicina e atuando na 7ª Enfermaria da Santa Casa e na Policlínica Geral do Rio de Janeiro, onde foi chefe do Serviço de Clínica Médica até 1946. Na policlínica coletou imenso material necessário (centenas de fotografias e mais de 130 filmes sobre marchas, movimentos involuntários e outros aspectos neurológicos) para a realização de seu primeiro livro sobre semiótica nervosa, *Tractado de semiotica nervosa*, que provocou, segundo Pedro Nava, uma verdadeira revolução nos compêndios didáticos da época, pois “inaugura a iconografia médica nacional e pela primeira vez e em suas páginas usa-se sistematicamente a fotografia como peça de ensino”. A edição revista e ampliada desta obra, com agradecimento também a Pierre Marie, foi publicada, em 1935, com o título *Semiotica nervosa*. Além do pioneirismo em utilizar a cinematografia e a fotografia como método propedêutico voltado para neurologia em nosso meio, foi também o idealizador do primeiro “ambulatório didático”, associando a atividade assistencial ao ensino médico, prática tão comum nos dias atuais.

No Brasil, a neurologia como disciplina independente somente se fez em 1912, como já comentado. Em 1921 Faustino Monteiro Esposel (1888-1931), formado em 1910 pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, foi designado, após concurso, professor substituto da Seção de Neurologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina. Amíúde ele substituiu o professor catedrático de neurologia, visto o seu assento frequente no parlamento como deputado federal. Esposel doutorou-se com a tese *Arterioesclerose cerebral* e foi laureado com um prêmio de viagem à Europa, onde teve oportunidade de estudar com Jules Déjerine e Joseph Babinski.

O professor Esposel foi assistente de Austregésilo, com o qual publicou, em 1912, no periódico L'Encéphale, o artigo intitulado “Le phénomène de Babinski, provoque par l'excitation de la cuisse”. Este sinal descrito por Austregésilo e Esposel é obtido pela estimulação (em vários pontos, superficial e profundamente) da face anterior ou interna da coxa, com o desencadeamento do fenômeno de extensão do hálux e eventual abertura dos artelhos em leque, no lado com disfunção do sistema piramidal. Apesar de este sinal não ter uma sensibilidade peculiar, ele ficou reconhecido internacionalmente como um dos sucedâneos do sinal de Babinski.

Antônio Austregésilo, o Pai da Neurologia Brasileira, teve como concorrentes, em dois concursos para a Faculdade de Medicina, Miguel Pereira, Aloysio de Castro, Agenor Porto e Rubião Meira. São várias as suas publicações que espelham o elo com a psiquiatria, como *A cura dos nervosos*, *Fames libido ego*, *Clínica neurológica*, *Pequenos males*, *O mal da vida*, *Perfis de loucos*, *Análise mental*, *Educação da alma* etc. Sua experiência no trato com as doenças neurológicas é expressa em três volumes de clínica neurológica e outras publicações. Antônio Austregésilo, em colaboração com Antônio Rodrigues de Mello (1911-1988), lançou o livro em castelhano *Vitaminas y sistema nervioso*, e no mesmo idioma, com Olavo Nery, em 1952, *Mielose funicular difusa*. Em francês já havia publicado, em 1937, *Troubles nerveux et mentaux dans les maladies tropicales*. É dele a noção original da influência estriatal da espasticidade piramidal. Kinnier Wilson (1878-1937), no seu livro publicado em 1940, considera uma série de trabalhos do mestre: *A small epidemic of neuromyelitis in Brazil* (1932), *Leprosy: a radicular form* (1923), *torsion-spasm, among reviews of the subject...* (1934), *Schilders'encephalitis, long remissions or quiescent periods have been an occasional feature* (1930), *Atrofia cerebral de Pick*, *Vascular lesions of any kind are conspicuously rare except perhaps for capillary fibrosis or new-formation* (1933), *Brun's frontal ataxia*, *Bilateral lesions may be required for its development* (1936), e *Neurofibromata, ... and Paget's disease* (1328).

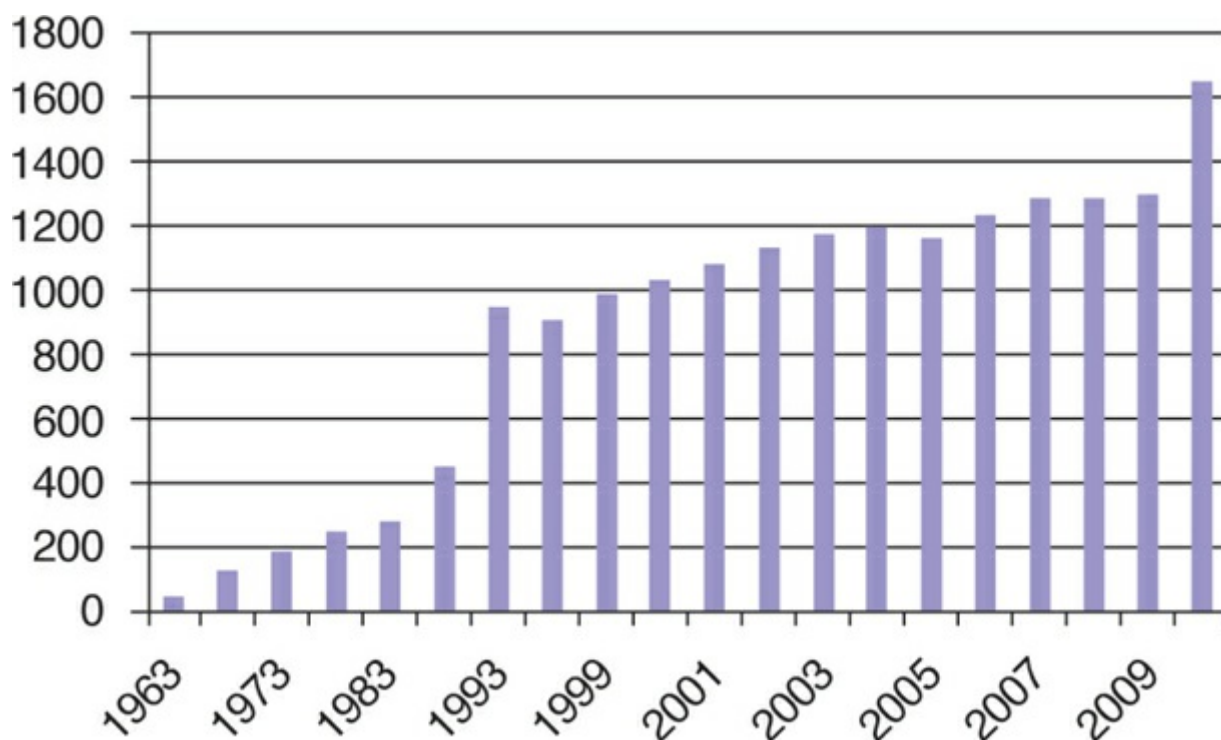


FIGURA 2.1 Composição da Academia Brasileira de Neurologia ao longo de sua história.

Entre as inúmeras contribuições de Austregésilo à neurologia e também ao estudo dos distúrbios do movimento no Brasil, do qual foi o pioneiro, está a primeira descrição mundial de um caso de distonia pós-traumática (*Dystonies: Revue Neurologique*, 1928), além de casos de coreia (como o artigo intitulado “Sur un cas d’hémiplégie et d’hémichorée avec lésion du noyau caudé”, publicado no *Revue Neurologique* em 1924, e o artigo “Lês chorées et lês manifestations choréiformes”, publicado no *Revue Neurologique* de 1930), casos de tiques (publicou uma série de casos de tiques, no Brasil, em 1917) e também estudos sobre a doença de Parkinson (sobre o tratamento da enfermidade, publicado no Brasil, em 1945).

Além de numerosas obras de medicina e de psicologia, Austregésilo foi também escritor e ensaísta, pertencendo ao grupo do simbolismo, tendo sido eleito em 1914 para a Academia Brasileira de Letras, ocupando a cadeira de número 30. Foi também deputado pelo estado de Pernambuco entre 1912 e 1930.

O professor Austregésilo realizou também várias viagens de estudos pela Europa, particularmente na França, onde frequentou os serviços de Pierre Marie, Babinski e Dejérine, entre outros.

Antônio Austregésilo, em 1928, após retornar de viagem aos EUA, impressionado com a resolução diagnóstica e os resultados obtidos nos serviços de neurocirurgia de Harvey Cushing (1869-1939) e Charles Harrison Frazier (1870-1936), designou inicialmente o cantagalense e cirurgião-geral Augusto Brandão Filho (1881-1957) codenominado “príncipe dos cirurgiões”, e, logo depois, Alfredo Alberto Pereira Monteiro (1891-1961) e seu assistente, José Ribeiro Portugal (1901-1992), para iniciarem oficialmente o que veio a ser a Escola de Neurocirurgia Brasileira, tornando-se, assim, e também, o “mentor da neurocirurgia brasileira”.

Deolindo Augusto de Nunes Couto (1902-1992) venceu com brilho o concurso para a substituição de Antonio Austregésilo. Os outros candidatos foram Austregésilo Filho e Aluizio Marques. Assim foi confirmada a cátedra que interinamente assumia desde o ano anterior, com grandes lucros para a neurologia nacional (1946). Deolindo Couto nasceu em Teresina e faleceu no Rio de Janeiro. Estudou até o secundário em sua terra natal e em São Luís do Maranhão, vindo a formar-se em medicina pela

Universidade do Brasil. Atuou em várias áreas e ocupou diversos cargos. Foi docente livre de clínica neurológica e de clínica médica da Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil e de clínica neurológica na Faculdade Fluminense de Medicina, professor catedrático de clínica neurológica na Faculdade Nacional de Medicina e na Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, fundador e diretor do Instituto de Neurologia que hoje leva o seu nome, vice-reitor e, posteriormente, reitor da Universidade do Brasil, membro fundador e presidente da Academia Brasileira de Neurologia (1964 a 1966), membro da Academia Nacional de Medicina e seu presidente em vários biênios descontínuos; membro da Academia Brasileira de Letras (1963/4), delegado do Brasil na *World Federation of Neurology* e vice-presidente dos Congressos Internacionais de Neurologia em Paris (1949), Lisboa (1955), Bruxelas (1957) e Roma (1961). Estagiou em serviços neurológicos na Faculdade de Medicina de Paris e na Universidade de Berlim, foi membro honorário da Société Française de Neurologie, da Deutsche Gesellschaft für Neurologie, da Sociedad Argentina de Neurología e da American Neurological Association; membro da Academia Nacional de Medicina do Peru, do Chile e da Venezuela; membro correspondente da Academia das Ciências de Lisboa, da Multiple Sclerosis Society, da Sociedad Española de Neurología e da Academia de Medicina de Buenos Aires. Couto exerceu o magistério médico em outras instituições de ensino superior, atividade que o credenciou para ocupar a presidência do Conselho Federal de Educação. Foi também membro do Conselho Federal de Cultura. Ele deu vários exemplos de compromisso com o seu cargo e encargos e o seu diagnóstico clínico simples e preciso. Ele cobrava de seus discípulos a qualidade dos achados do exame até a validade do diagnóstico final. Ele lembrava que o neurologista precisava ter o sensorio aguçado, em especial a visão. São de sua lavra *Clínica neurológica* (1944) e *O tremor parkinsoniano e a via piramidal* (1945), entre outras obras. Deolindo Couto foi fundador e patrono da Academia Brasileira de Neurologia.

Na época clássica da neurologia surgiram lideranças pelo Brasil que se desdobraram em outras. Muitas são de reconhecida autoridade acadêmica, expressa por meio da sua produção científica. As escolas precursoras neurológicas paulista, pernambucana e gaúcha são aqui apresentadas a partir de suas lideranças iniciais.

A neurologia paulista tem como figura de proa Enjolras Vampré (1885-1938). Nascido em Sergipe, foi trazido a São Paulo logo no ano seguinte. Diplomou-se pela veneranda Faculdade de Medicina da Bahia em 1908 e, nesta ocasião, apresentou a sua tese de doutoramento: *Considerações sobre as perturbações nervosas e mentais na peste bubônica*. Foi o melhor aluno da sua turma, e com sua láurea veio-lhe o prêmio de viagem à Europa. Nesta viagem e em outra realizada em 1925 frequentou, em Paris, os cursos de Babinski, Déjérine, Foix, Guillain e Bertrand; e em Berlim, os serviços neuropsiquiátricos da Charité, além dos serviços de Daldorf, Wuhlgarten, Herzberg e Brech. Como professor assumiu a cadeira de psiquiatria e moléstias nervosas da Faculdade de Medicina de São Paulo (1925), que havia sido criada em 1918 e ocupada por Franco da Rocha. Com o desdobramento da cadeira, em 1935, exigiu que fosse realizado concurso, que cumpriu com brilhantismo invulgar, sendo nomeado professor catedrático de neurologia. A sua morte, provocada por acidente vascular cerebral (AVC), decorreu durante uma aula sobre malarioterapia nas afecções luéticas. Foi muito rica a sua contribuição à neurologia brasileira: uma importante escola neurológica e diversas publicações, as quais versaram sobre variadas doenças, como esclerose em placas, encefalites epidêmicas, nevralgia ciática, esclerose lateral amiotrófica de forma pseudopolineurítica, neurolues etc. Vampré foi o mestre e o preceptor da neurologia paulista, com o desdobramento de várias e renomadas escolas que pontificaram os seus discípulos Adherbal Tolosa, Paulino W. Longo e Oswaldo Lange.

A criação da escola neuropsiquiátrica nordestina tem como precursor Ulysses Pernambucano de Melo Sobrinho (1892-1943), discípulo de Julianio Moreira. Ele se formou pela Faculdade Nacional de Medicina em 1912, com a tese de doutoramento *Sobre algumas manifestações nervosas da heredo-*

sífilis. Ulysses Pernambucano foi professor substituto da Clínica Neurológica e Psiquiátrica; professor catedrático de semiologia neuropsiquiátrica e, finalmente, professor catedrático de clínica neurológica do atual Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Com o falecimento de Manuel Gouveia de Barros (1881-1938), Ulysses Pernambucano assumiu a sua cadeira, tendo apresentado várias obras, principalmente no terreno da neuropsiquiatria e, também, da antropologia. Foi o criador e o primeiro dirigente da revista *Neurobiologia*, a mais antiga da área neuropsiquiátrica em circulação da América Latina, e fundador da Liga de Higiene Mental e da Sociedade de Neurologia, Psiquiatria e Higiene Mental do Nordeste. Foi homem de pensamento e de ação.

Celso Machado de Aquino (1912-1982) colaborou com a terceira Faculdade de Medicina do país, a da atual Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), fundada em 1898. O mestre Aquino fez concurso para livre-docente (1938), sendo aprovado com a tese *Hemorragia cerebral (estudo etiopatogênico)*. Após concurso de títulos foi nomeado catedrático interino de clínica neurológica, substituindo Fábio de Barros. Foi nomeado regente da cadeira de neurologia da UFRGS, em 1960. Em 1946 a congregação da faculdade abriu concurso para catedrático da cadeira. O único candidato, Ari Borges Fortes, foi aprovado, mas pediu licença para administrar um hospital no Rio de Janeiro alguns anos após. Aquino foi assistente de ensino superior em 1962, professor adjunto em 1965, professor catedrático em 1969 e professor titular em 1969. Em 1969 fundou o Instituto de Neurologia da Santa Casa, sendo seu diretor até sua morte. Em 1965 o mestre já tinha se tornado também professor titular e chefe do Departamento de Neurologia da então Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre, que auxiliara a fundar e que hoje se constitui na Escola Médica Federal Isolada, com o nome de Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. O professor emérito também participou das fundações da neurologia nacional junto à Academia Brasileira de Neurologia, da qual foi um dos fundadores e presidente (1968-1970).

Um discípulo de Austregésilo, o professor Octávio da Silveira, nascido no estado do Rio Grande do Sul, foi o precursor da Escola Paranaense de Neurologia a partir de 1924, quando foi escolhido para ser o coordenador da disciplina de neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Paraná, a qual posteriormente tornou-se Universidade Federal do Paraná (UFPR). O professor Octávio da Silveira foi membro da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e participou do encontro de sua fundação no Rio de Janeiro, em 1962, tendo inclusive participado do comitê de organização do primeiro encontro científico da ABN, ocorrido em Curitiba em 1963.

ÉPOCA MODERNA

A época moderna da neurologia brasileira em essência teve como base a reformulação do ensino superior, a queda das cátedras, a primazia dos departamentos e a feminização da medicina e da própria neurologia, além do rápido avanço tecnológico. A preparação para essa época também tem um marco: a criação da Academia Brasileira de Neurologia, fundada na cidade do Rio de Janeiro no seu Instituto de Neurologia, em 5 de maio de 1962. A [Tabela 2.1](#) arrola os signatários de sua fundação. Nos anos 1970, o crescimento educacional foi maior na ponta do que nas bases e, na área econômica, o país cresceu rapidamente, na época do “milagre econômico” (1969-1973). No plano educacional implantou-se a reforma universitária, a reforma do ensino fundamental e a consolidação do regulamento da pós-graduação. A medicina e a neurologia em particular já encontravam berços férteis em outros locais do Brasil, a ressaltar a Universidade de São Paulo (USP), projetada de forma totalmente diversa da escola neurológica máter brasileira, mais importante e com raízes no reinado. Gradualmente a neurologia foi expandindo-se, incorporando novas técnicas, e a nosologia e nosografia passaram a ter um apoio mais imunogenético-metabólico do que simplesmente sintomatológico ou

anatomoclínico. Novas técnicas diagnósticas se associaram, tendo imensa repercussão a neuroimagem. Neste contexto, a semiologia soberana ficou abalada no seu prestígio, mas jamais poderá ficar na sua importância clínica. O incremento do número de neurologistas e da participação da mulher pode ser visto nas [Figuras 2.2 e 2.3](#). Em 22 direções da Academia Brasileira de Neurologia, apenas em duas a mulher foi presidente: Newra Tellechea Rotta e Elza Dias Tosta da Silva ([Tabela 2.2](#)).

Tabela 2.1**Membros fundadores da Academia Brasileira de Neurologia**

Adherbal Tolosa – SP
Aloysio de Mattos Pimenta – SP
Aluizio Marques – SP
Alvaro José de Lima Costa – RJ
Antonio Branco Lefèvre – SP
Antonio Rodrigues de Mello – RJ
Ari Borges Fortes – RJ
Benjamin Albagli – RJ
Bernardo Couto – RJ
Carlos Gama – BA
Carlos Virgilio Savoy – SP
Celso Machado de Aquino – RS
Deolindo Couto – RJ
Edistio Pondé – BA
Elyseo Paglioli – RS
Eurydice Borges Fortes – RJ
Fernando J. B. C. Pompeu – RJ
Francisco Mauro Guerra Terra – MG
Henrique Sam Mindlin – SP
Horacio Martins Canelas – SP
Ismar Fernandes – RJ
Ivar Costa Rodrigues – RJ
Jorge Armbrust Figueiredo – SP
José Alves Garcia – SP
José Carlos de Azevedo Ribeiro – MA
José Geraldo Albernaz – SP
José Lamartine de Assis – SP
José Ribe Portugal – RJ
José Valente Colares Moreira – RJ
José Zacis – SP
Luiz Amadeu Robalinho Cavalcante
Milton Rezende Pinto de Figueiredo – MG
Newton Lacerda – PB
Octavio da Silveira – PR
Olavo Nery – RJ
Oscar Martinho Schelp – RS
Oswaldo Freitas Julião – SP
Oswaldo Lange – SP
Paulino Watt Longo – SP
Paulo Pinto Pupo – SP
Pedro Monteiro Sampaio – RJ
Pedro Nicolau G. S. Rosado – PA
Roberto Melaragno Filho – SP
Rolando A. Tenuto – SP
Vandick Ponte – CE
Waldomiro Pires – SP(?)
Walter E. Maffei – SP

Tabela 2.2

Presidentes da Academia Brasileira de Neurologia

1 – Biênio 62/64
Adherbal P M Tolosa (São Paulo-SP)
2 – Biênio 64/66
Deolindo Augusto de Nunes Couto (Rio de Janeiro-RJ)
3 – Biênio 66/68
Manoel Caetano de Barros (Recife-PE)
4 – Biênio 68/70
Celso Machado de Aquino (Porto Alegre-RS)
5 – Biênio 70/72
Paulo Pinto Pupo/Antonio Spina França-Netto (São Paulo-SP)
6 – Biênio 72/74
Bernardo Couto (Rio de Janeiro-RJ)
7 – Biênio 74/76
Plínio Garcez de Sena (Salvador-BA)
8 – Biênio 76/78
Amauri Batista da Silva (Brasília-DF)
9 – Biênio 78/80
Rubens de Lacerda Manna (Curitiba-PR)
10 – Biênio 80/82
Luiz Ataíde (Recife-PE)
11 – Biênio 82/84
Abdo Badim (Goiânia-GO)
12 – Biênio 84/86
Gilberto Belisário Campos (Belo Horizonte-MG)
13 – Biênio 86/88
José Geraldo de Camargo Lima (São Paulo-SP)
14 – Biênio 88/90
Sérgio Augusto Pereira Novis (Rio de Janeiro-RJ)
15 – Biênio 90/92
Newra Tellechea Rotta (Porto Alegre-RS)
16 – Biênio 92/94
Vicente de Paulo Leitão de Carvalho (Fortaleza-CE)
17 – Biênio 94/96
Lineu Cesar Werneck (Curitiba-PR)
18 – Biênio 96/98
Milberto Scaff (São Paulo-SP)
19 – Biênio 98/2000
Aroldo Luiz da Silva Bacellar (Salvador-BA)
20 – Quadriênio 2000/2004
Luiz Alberto Bacheschi (São Paulo-SP)
21 – Quadriênio 2004/2008
Sérgio Roberto Haussen (Porto Alegre-RS) (2004–2008)
22 – Quadriênio 2008/2012
Elza Dias Tosta da Silva (Brasília-DF) (2008–2012)

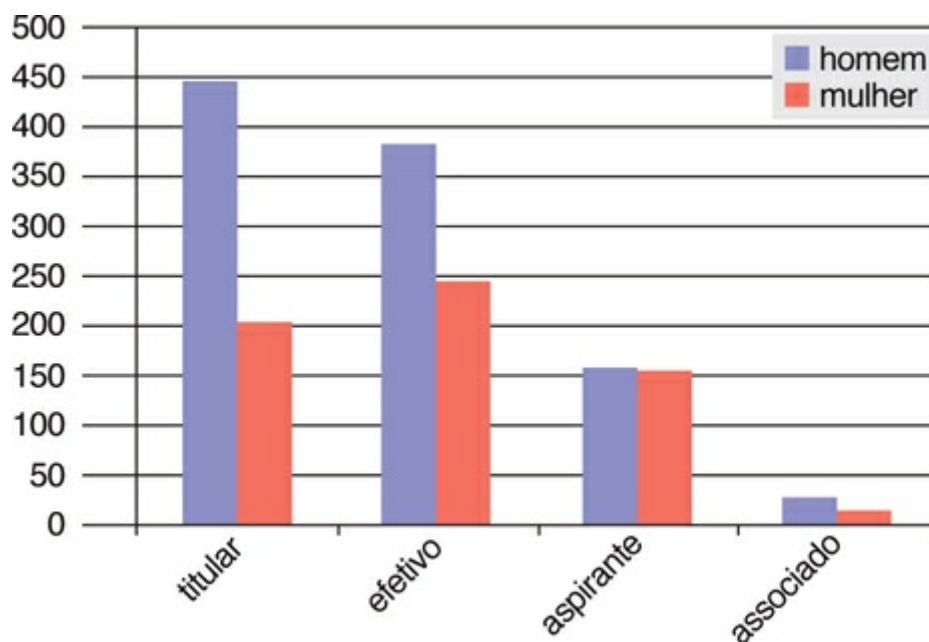


FIGURA 2.2 Composição da Academia Brasileira de Neurologia segundo o sexo, 2010.

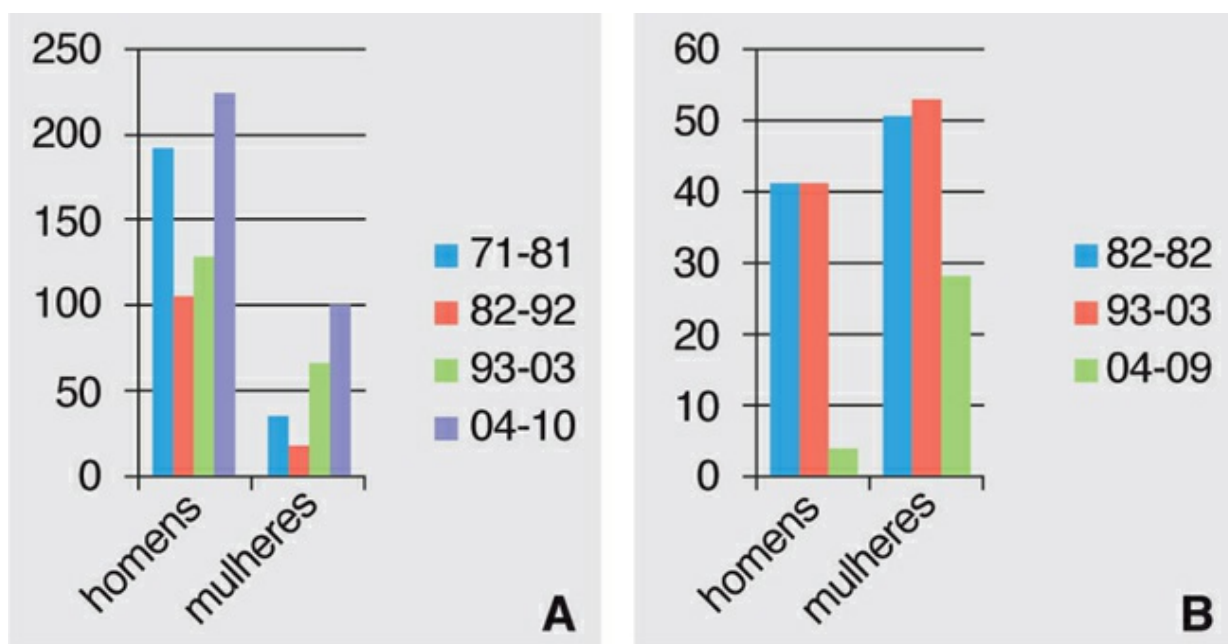


FIGURA 2.3 Composição da Academia Brasileira de Neurologia ao longo de sua história, segundo sexo e especialidade: A. Neurologia de adultos; B. Neurologia infantil.

ÉPOCA PÓS-MODERNA

A época pós-moderna da neurologia brasileira foi constituindo-se no final do século XX, ressaltando-se a profunda diferença da neurologia das escolas da época clássica. A informática revolucionou a comunicação e o acesso ao conhecimento e ao intercâmbio entre pesquisadores em âmbito nacional e internacional. O projeto do genoma humano coincidiu com o início da década do cérebro, 1990. Os

estudos genéticos dirigirão o desenvolvimento da neurologia para colaborar no tratamento e na prevenção de doenças durante este século XXI. Avanços nesta área permitirão tratamentos para alcançar genes ou proteínas específicas causadoras de doenças. As novas aquisições em ciência médica não virão sem controvérsia e questões éticas deverão ser ressaltadas. Todos esses avanços estão revolucionando a neurologia e a criação de subespecialidades, com a formação crescente de novos departamentos na ABN (Tabela 2.3). Conclui-se que a neurologia está em outro patamar, o estilo de liderança mudou e o conhecimento é tão vasto que houve a necessidade de subespecializações, surgindo aí a vantagem de lideranças facilitadoras, mais do que centralizadoras e dogmáticas, características de personalidade que podem favorecer muitas mulheres neurologistas diferenciadas indicadas para posições no “topo da carreira” acadêmica e/ou política, vencendo o “teto de cristal” que é a falta de avanço paralelo de posições de liderança das mulheres, sem evidente barreira visível.

Tabela 2.3

Criação dos grupos de trabalho/departamentos científicos da Academia Brasileira de Neurologia

1976 – GT Líquido cefalorraquidiano
1978 – GT Moléstias neuromusculares
1982 – GT Patologia vascular cerebral
1984 – GT Moléstias extrapiramidais
1988 – GT Cefaleia e dor
1988 – GT Moléstias infecciosas
1990 – GT Neuroimunologia
1990 – GT Neuroepidemiologia
1994 – GT Neurologia cognitiva e do envelhecimento
1996 – GT Doenças neuromotoras/esclerose lateral amiotrófica
1996 – GT de Epilepsia
1996 – GT Neurologia infantil
1996 – GT Neurofisiologia clínica
1996 – GT Neuropatias periféricas
2000 – GT de Doppler transcraniano
2002 – DC de Dor
2002 – DC de Neuropatologia
2002 – DC de Neurogenética
2003 – DC de Cefaleia
2003 – DC de Distúrbios do movimento
2004 – DC de Doenças cerebrovasculares
2004 – DC de Transtornos do movimento
2006 – DC de História da neurologia
2006 – DC de Atenção neurológica e neuroreabilitação
2008 – DC de Doenças cerebrovasculares, neurologia intervencionista e terapia intensiva em neurologia
2008 – DC do Sono

Agradecimentos

Agradecemos ao Prof. Ricardo Nitrini o seu aporte à biografia de Enjolras Vampré e o apoio para a realização deste capítulo.

REFERÊNCIAS

Academia Brasileira de Letras. Deolindo Couto. Disponível em:

<<http://www.academia.org.br/abl/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=442&sid=157>>. [Acesso em: 17 jun. 2011.].

Academia Sul-Rio-Grandense de Medicina. Celso Machado Aquino. Disponível em: <http://www.academiademedicinas.com.br/curriculo-detalle.php?idcurriculo=52>. [Acesso em: 17 jun. 2011.].

Gomes, MM, Costa, AJL. Homenagem: centenário de Deolindo Couto. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2002; 60(1):170–172.

Gomes, MM, Freitas, MRG, Cavalcanti, JLS. Homenagem: Antonio Rodrigues de Mello (Campinas, 11.01.1911 – Rio de Janeiro, 08.07.1988). *Rev Bras Neurol*. 2010; 46(4):5.

Gomes, MM, Halfoun, VLR, Ciências clínicas e populacionais Gomes, MM, Vargas, SSM, Valladares, AF, eds. A faculdade de medicina primaz do Rio de Janeiro em dois dos cinco séculos de história do Brasil, 1ª ed., v. 1. São Paulo: Editora Atheneu, 2001; 81–116.

Gomes, MM. Marcos históricos da neurologia. Rio de Janeiro: Editora Científica Nacional, 1997; 238.

Gomes, MM. Neuronosology: historical remarks. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2011; 69(3):559–562.

Gomes, MM. Women neurologist: a worldwide and Brazilian struggle. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 69(5), 2011.

Kakitani, FT, Collares, D, Kurozawa, AY, Lima, PM, Teive, HAG. How many Babinski's signs are there? *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2010; 68:662–665.

Lopes Pontes, JP. Aloysio de Castro. *A Folha Médica*. 1981; 83(3):271–277.

Nava, P. Aloysio de Castro, o gentil-homem da medicina brasileira. In: Nava P, ed. *A Medicina de Os Lusíadas*. São Paulo: Oficina do Livro, 2004.

Teive, HAG, Sá, DS, Silveira, Neto O, Silveira, OA, Werneck, LC. Professor Antonio Austregésilo. O pioneiro da neurologia e do estudo dos distúrbios do movimento no Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1999; 57:898–902.

Teive, HAG. Brazilian Academy of Neurology: first meeting: Curitiba, 1963. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2008; 66:279–281.

Teive, HAG. Charcot and Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2001; 59:295–299.

Teive, HAG. Professor Octávio da Silveira. The pioneer of neurology in the state of Paraná. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2008; 66:584–586.

Van Gijn J, ed. The Babinski sign: a centenary. Universiteit Utrecht: Utrecht, 1996:74–75.

Vargas, SSM, Gomes, MM, Valladares, AF, A Faculdade de Medicina e a construção do Brasil moderno (1808-2008) Gomes, MM, Vargas, SSM, Franco, TR, eds. 1808-2008. Faculdade de Medicina da UFRJ. Transformações social, política e evolução, 1a ed., v. 1. São Paulo: Atheneu, 2008; 14–83.

CAPÍTULO 3

A Neurologia como Especialidade Médica: Uma Interpretação Histórica

Ricardo Nitrini

O interesse pelas doenças hoje reconhecidas como do âmbito da neurologia ou doenças neurológicas, como é habitual denominá-las, foi despertado há muito e provavelmente antecede o nascimento da própria medicina. A epilepsia, a paralisia decorrente de um acidente vascular cerebral (AVC) ou a demência devem ter sido, antes de qualquer coisa, do interesse da magia e aos poucos foram incorporadas à medicina (Lyons & Petrucelli, 1987).

A maior parte das doenças neurológicas pertencia ao campo da clínica médica, ou do que atualmente chamamos de medicina interna, e situava-se na área de atuação dos médicos que no passado não tinham especialização definida. Uma parte também importante situava-se na área de atuação dos alienistas, denominação antiga dos psiquiatras. Não pretendemos aqui analisar quando todas as especialidades médicas tiveram seu início, mas é muito provável que três delas tenham sido as precursoras, tanto pela diferente natureza das doenças, como pelas aptidões que exigem dos médicos que a elas se dedicam: a clínica médica, a cirurgia e a psiquiatria.

O INÍCIO DA NEUROLOGIA COMO ESPECIALIDADE MÉDICA

Ao longo da Idade Média, e mesmo durante a maior parte da Idade Moderna, que se estende até a Revolução Francesa, em 1789, a neurologia não poderia ser caracterizada como uma especialidade médica.

Durante o século XVIII e primeira metade do século XIX surgiram tratados dedicados às doenças neurológicas produzidos por médicos clínicos. Destacam-se os tratados de Robert Whytt (*On nervous, hyponchondrical or hysterical disease*, em 1765), Charles Bell (*The nervous system of the human body*, em 1830), Marshall Hall (*Lectures on the nervous system and its diseases*, em 1836) e Robert Bentley Todd (*Clinical lectures on paralysis, diseases of the brain and other affections of the nervous system*, em 1845) (cit. por Rose, 2010) e Moritz Heinrich Romberg (*Manual de doenças nervosas do homem*, em alemão, em 1836) (cit. por Isler, 2010).

Apesar do interesse que estes tratados despertaram entre os estudantes, especialmente na Inglaterra, e das traduções para outros idiomas, até 1860 ainda não havia, na Inglaterra, médicos engajados exclusivamente na neurologia (Rose, 2010).

A CORRELAÇÃO ANATOMOCLÍNICA

Até a primeira metade do século XIX, a neurologia ainda não tinha encontrado o ponto de apoio que melhor a caracteriza como especialidade: a correlação anatomoclínica. Antes disso, os sintomas neurológicos como tremores, parestesia ou ataxia eram classificados ou agrupados por outras características que não o seu diagnóstico estrutural ou topográfico. Neste sentido, é interessante incluir

como exemplo do método clínico a excelente monografia publicada em quatro partes por Guillaume Benjamin Duchenne (1806-1875, também conhecido como Duchenne de Boulogne, devido a sua cidade natal), em 1859, sobre a ataxia locomotora progressiva, que é uma das melhores contribuições ao estudo da *tabes dorsalis*. Apesar da cuidadosa e extensiva descrição dos sintomas, sinais e evolução, o autor admite que:

“eu não estou ainda em condições de abordar a questão da anatomia patológica... os fatos que formam a base deste trabalho são todos extraídos de minha prática privada... nestas condições o exame necroscópico é difícil, senão impossível. Esta questão (a da anatomia patológica) não pode demorar para ser resolvida ou elucidada por novas pesquisas, pois a ataxia locomotora é uma das afecções musculares mais frequentes”.

([Duchenne, 1859, p. 439](#))

A mudança ocorreu principalmente com a escola liderada por Jean-Martin Charcot (1825-1893), em Paris, estimulada exatamente por Duchenne de Boulogne ([Finger, 2000](#)). O capítulo precedente fez as considerações principais sobre a importância das contribuições de Charcot, mas teria sido muito difícil esgotar este tema tão rico. Em conjunto com Félix Alfred Vulpian, que tinha formação como histologista e patologista, percebeu que era quase impossível compreender e classificar os diagnósticos dos internados sem que fossem realizados estudos patológicos depois do óbito. Assim, começaram a realizar avaliações e anotações dos quadros clínicos dos pacientes internados em todas as enfermarias, excluindo os alienados. Em uma pequena sala formaram um laboratório de patologia e deram início ao processo que em alguns anos fez que as categorias mais importantes das doenças neurológicas fossem corretamente identificadas e correlacionadas com seus substratos anatômico e patológico. O método anatomoclínico não foi criado por Charcot, pois já havia sido desenvolvido na França por Laennec, mas foi na neurologia e a partir de Charcot que atingiu sua maior importância. Charcot considerava que a descrição clínica cuidadosa era o passo mais importante no diagnóstico anatomoclínico. O primeiro volume de suas *Leçons sur les maladies du système nerveux* foi publicado em 1872-1873 e o segundo volume em 1877, com grande impacto sobre o desenvolvimento da nascente neurologia. Segundo [Finger \(2000\)](#):

“em grande parte devido aos esforços e à visão de Charcot, o campo nascente e caótico da neurologia tomou a forma de uma disciplina moderna durante a segunda metade do século XIX.”
([p. 196](#))

Em 1882 foi criada a primeira cadeira de Doenças do Sistema Nervoso na Escola de Medicina de Paris, que inaugurou oficialmente a neurologia como especialidade médica. Alguns aspectos que fizeram os trabalhos de Charcot obterem enorme sucesso merecem destaque. O primeiro foi o cuidado na descrição clínica apoiada em desenhos ou fotografias, que aprendeu a utilizar a partir dos trabalhos de Duchenne de Boulogne ([Finger, 2000](#)), além de métodos para mensurar tremores ou para registrá-los ([Goetz, 2010](#)). O segundo foi a utilização da pesquisa que hoje chamaríamos de multidisciplinar, com o apoio de patologistas com quem pôde colaborar e, também, aperfeiçoar-se neste campo, além de fotógrafos que tentavam capturar os movimentos dos pacientes com múltiplas lentes. O terceiro e não menos importante foi ter trabalhado com um grupo grande de colaboradores com quem realizou importantes descobertas, formando discípulos que constituem um dos mais distinguidos grupos de neurologistas da história da especialidade.

Em poucos anos, cadeiras de doenças do sistema nervoso (ou mais simplesmente de neurologia)

foram criadas na Europa, nos Estados Unidos e na Argentina (Aarli & Stien, 2010; Allegri, 2010; Freemon, 2010; Rose, 2010). No Brasil, João Vicente de Torres Homem publicou o livro *Lições sobre as moléstias do sistema nervoso*, em 1878, mas a primeira cadeira de neurologia, separada da psiquiatria, foi criada em 1912 na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, tendo Antonio Austregésilo Rodrigues Lima como o primeiro professor de neurologia (Gomes, 1997; Reimão, 1999).

Também na segunda metade do século XIX foram iniciadas, em Queen Square, Londres, as atividades do Hospital Nacional para os Paralisados e Epilépticos, mais tarde Instituto Nacional de Neurologia de Londres. Entre os grandes expoentes da neurologia da Grã-Bretanha destacou-se John Hughlings Jackson (1835-1911), considerado o Pai da Neurologia Inglesa (Critchley & Critchley, 1998).

A criação de sociedades de neurologia, que serviu como marcadora da existência de considerável número de neurologistas em uma região ou país, também se iniciou no fim do século XIX com a Associação Neurológica Americana, nos Estados Unidos, em 1875 (Freemon, 2010), a Sociedade Neurológica de Londres, em 1886 (Rose, 2010), e a Sociedade Francesa de Neurologia, em 1893 (Clarac & Boller, 2010). Periódicos especialmente dedicados à neurologia surgiram na Inglaterra com o *Journal of Nervous and Mental Disease*, em 1876, e *Brain*, em 1878 (Rose, 2010). Na França, a *Revue Neurologique* teve seu número inicial em 1897 (Clarac & Boller, 2010).

Tanto na França como na Inglaterra, onde se originou a neurologia como a entendemos hoje, o desenvolvimento inicial deu-se com o envolvimento de médicos clínicos que nela se especializaram, enquanto em outros países, como Alemanha, Dinamarca e mesmo nos Estados Unidos, a neurologia originou-se principalmente a partir dos médicos psiquiatras (Aarli & Stien, 2010; Isler, 2010). Na Alemanha e nos países de língua alemã, inversamente do que ocorria na maioria dos países europeus e nos Estados Unidos, a Psiquiatria era uma especialidade com alicerces muito fortes na anatomia e na anatomia patológica e, de certo modo, aproximava-se do que hoje chamaríamos de neuropsiquiatria. Mas é interessante verificar que, quando Emil Kraepelin (1856-1926), o mais importante psiquiatra de seu tempo, e que teve Alois Alzheimer (1864-1915) como chefe de seu laboratório de anatomia patológica em Munique, foi convidado para assumir a cadeira de Neuropsiquiatria da Policlínica de Berlim, aceitou fazê-lo desde que fosse criada outra cadeira de neurologia. Como seu pedido foi negado, Kraepelin recusou o convite (Isler, 2010).

Wilhelm Erb (1840-1921), em 1880, começou sua luta pela separação entre neurologia e psiquiatria, pois achava que não era possível, para um indivíduo, ter suficiente conhecimento em ambos os campos. Em 1906 Erb tornou-se o primeiro presidente da Sociedade Alemã de Neurologia, mas a divisão entre ambas as especialidades ocorreu na Alemanha somente em 1970 (Isler, 2010).

A NEUROLOGIA COMO UMA ESPECIALIDADE PECULIAR

Quando a neurologia foi alçada à categoria de especialidade médica, algumas outras já haviam alcançado este estágio, como psiquiatria, cirurgia, oftalmologia, otorrinolaringologia, dermatologia (e sifilografia) e pediatria (Lyons & Petrucelli, 1987). O que a torna a neurologia tão especial?

O método diagnóstico em neurologia

A característica mais marcante da especialidade é o método exigido para o correto diagnóstico clínico. Em nenhuma outra especialidade ocorre tão frequentemente o fato de que um mesmo tipo de sintoma, como tontura, fraqueza de um membro ou alteração da sensibilidade, possa ser causado por lesões ou disfunções em tantos sítios ou localizações dentro do organismo. O neurologista vale-se do método de diagnóstico neurológico para, a partir da anamnese, caracterizar o sintoma ou as síndromes que lhe permitirão, mediante a utilização de conhecimentos de anatomia e de fisiologia do sistema nervoso,

atingir o *diagnóstico topográfico* ou a localização da lesão ou disfunção. Sem este passo, que é usualmente bem mais simples nas outras áreas da medicina, é quase impossível atingir o correto diagnóstico nosológico ou etiológico. Conhecimentos de anatomia e fisiologia do sistema nervoso, aliados ao treinamento no método diagnóstico, são itens essenciais para a formação de um neurologista. Em seguida serão os conhecimentos de epidemiologia, de neuroimagem e de neuropatologia que permitirão o diagnóstico nosológico. O desafio que muitos casos neurológicos apresentam ao diagnóstico é uma das facetas que mais motivam a busca pela especialidade por jovens médicos que se fascinam pelas características intelectuais do método neurológico. Talvez por isso Arthur Conan Doyle, o genial criador de Sherlock Holmes, tenha escolhido uma doença neurológica – a *tabes dorsalis* – para o tema de sua tese de doutorado (Rodin & Key, 1982).

Áreas de interface

Outro aspecto que torna a neurologia uma especialidade peculiar é a grande quantidade de áreas de interface com outras especialidades, desde a psiquiatria, oftalmologia, otorrinolaringologia, ortopedia, urologia, passando pelas especialidades da medicina interna. Para o neurologista é importante ter conhecimento sobre os temas dessas outras especialidades que têm estreitas relações com a neurologia. Como educadores, cabe aos neurologistas instruírem os médicos de outras especialidades nos conhecimentos neurológicos necessários para a compreensão do diagnóstico e da conduta neurológica em tais temas.

O neurologista como pesquisador

Mais interessante ainda é o papel do neurologista como pesquisador durante o exercício da medicina. Doenças neurológicas podem ser interpretadas como responsáveis por “experimentos naturais” que têm permitido aos neurologistas ir, muitas vezes, além dos achados obtidos em laboratório (Critchley & Critchley, 1998). Muito do que sabemos sobre a neurofisiologia, especialmente no que tange às funções mais complexas, impossíveis de serem pesquisadas em animais, foi obtido por neurologistas ao observar pacientes com diferentes tipos de comprometimento neurológico. Há muitos exemplos, entre os quais os estudos da linguagem, da memória, das gnosias, do comportamento de tomada de decisão, entre tantos outros. A lesão causada pela doença neurológica pode dissociar uma função que, em condições normais, encontra-se tão intrincada que é muito dificilmente analisável. Assim, por exemplo, a partir da observação de casos com transtornos da memória explícita foi possível descobrir a existência da memória implícita, e de casos com diferentes formas de afasia foi possível compreender como os sistemas funcionais ou rede de conexões organizam-se no sistema nervoso. Com o avanço das técnicas de neuroimagem estrutural e funcional, esta contribuição deverá crescer ainda mais nos próximos anos.

O ÂMBITO DA NEUROLOGIA

A neurologia, pela própria característica ubíqua do sistema nervoso, é uma especialidade muito ampla, como também demonstravam as áreas de interface anteriormente mencionadas. Ainda, a origem da neurologia a partir da clínica médica e também da psiquiatria permite antever a amplitude da especialidade. O que deve ser questionado agora é: a quais doenças atende um neurologista?

A resposta a esta pergunta não pode ser a mesma para todos os países e centros. Em alguns países os neurologistas atendem doentes que são preferencialmente atendidos por outros especialistas noutros países. Mas existe um agrupamento de doenças que forma o núcleo de atendimento de um

neurologista.

Em estudo realizado por [Hirtz et al. \(2007\)](#), os autores procuraram dados sobre a prevalência e incidência de 12 doenças neurológicas por eles consideradas mais comuns. As mais frequentes, em ordem decrescente, foram: enxaqueca, AVC (*stroke*, no original), doença de Alzheimer, epilepsia, transtornos do espectro autista, doença de Parkinson, síndrome de Tourette, esclerose múltipla, paralisia cerebral e esclerose lateral amiotrófica. Duas outras também consideradas comuns não continham dados na literatura em quantidade suficiente para permitir estimar a prevalência e a incidência: lesão traumática do encéfalo e lesão traumática da medula espinal.

Em estudo realizado em São Paulo, [Ferri-de-Barros e Nitrini \(1996\)](#) avaliaram os diagnósticos de pacientes atendidos em ambulatório de triagem de neurologia de adultos de um hospital universitário público durante 20 meses, entre os anos de 1983 e 1984. Foram atendidos 1.815 pacientes, dos quais 263 não tinham problemas neurológicos e foram encaminhados a outras clínicas classificados como “erros de triagem”. Transtorno mental foi o diagnóstico principal em 229 casos, que foram encaminhados à clínica psiquiátrica. Os 1.323 casos restantes tiveram os diagnósticos sindrômicos ou nosológicos apresentados na [Tabela 3.1](#) (reproduzida com autorização de *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*).

Tabela 3.1**Diagnósticos preliminares de casos encaminhados à triagem da clínica neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Traumatismo craniocéfálico	52	3,93
Polineuropatia	46	3,48
Alcoólica 36		
Outras 10		
Síndrome vestibular	43	3,25
Paraparesia crural espástica	37	2,80
Síndrome extrapiramidal	19	1,44
Parkinson 12		
Outras 7		
Síndrome demencial	12	0,91
Síndrome de hipertensão intracraniana	12	0,91
Paralisia facial	12	0,91
Hemorragia meníngea	11	0,83
Cervicobraquialgia	11	0,83
Neurocisticercose	10	0,76
Lesão do plexo braquial	10	0,76
Lombociatalgia	9	0,68
Túnel do carpo	9	0,68
Síncope	9	0,68
Provável tumor encefálico	8	0,60
Doença do neurônio motor	8	0,60
Neuralgia de trigêmeo	7	0,53
Esclerose lateral amiotrófica	6	0,45
Neurite herpética	5	0,38
Miopatia	4	0,30
Esclerose múltipla	4	0,30
Myasthenia <i>gravis</i>	3	0,23
Degenerativa espinocerebelar	3	0,23
Paralisia radial	2	0,15
Oligofrenia	2	0,15
Opsoclonus	2	0,15
Multineurite	2	0,15
Subtotal	1292	97,64
Outras	31	2,34
Total de pacientes	1323	100

Há semelhanças e diferenças entre os dois estudos, decorrente em grande parte das metodologias empregadas. Destaque-se que o estudo brasileiro refere-se exclusivamente a pacientes adultos. Em ambos os estudos, cefaleia (ou enxaqueca) foi o diagnóstico mais frequente e também em ambos, AVC e epilepsia estiveram entre os mais constantes. Chama a atenção o fato de que “transtorno mental” foi o terceiro diagnóstico mais frequente no estudo brasileiro, reforçando a necessidade e a importância do conhecimento de Psiquiatria para o neurologista.

Uma maneira interessante de avaliar as doenças do âmbito neurológico foi reportada por Ropper e Samuels ao adaptarem o estudo de Donaghy *et al.* realizado na Grã-Bretanha. Os autores avaliaram de duas perspectivas: a de prevalência na comunidade e a de incidência na prática clínica de um neurologista (evidentemente do local do estudo). Foram mais prevalentes na comunidade, nesta ordem: enxaqueca, seguida de cefaleia por tensão crônica, AVC, doença de Alzheimer, epilepsia, tremor essencial, esclerose múltipla, síndrome da fadiga crônica, doença de Parkinson, sintomas motores não explicados, neurofibromatose e miastenia *gravis*. Quando avaliada quanto à incidência na

prática clínica, a ordem foi um pouco diferente: AVC, síndrome do túnel do carpo, epilepsia, paralisia de Bell, tremor essencial, doença de Parkinson, tumor cerebral, esclerose múltipla, arterite de células gigantes, enxaqueca, sintomas motores não explicados e neuralgia do trigêmeo. Como se pode verificar, a incidência na clínica é bastante dependente do que é encaminhado ao neurologista pelos outros médicos e varia muito mais do que a prevalência das doenças neurológicas.

Constata-se que o espectro de doenças ou síndromes neurológicas que atende um neurologista é bastante amplo, indo de doenças topograficamente associadas ao córtex cerebral, como a epilepsia, até as miopatias. Todas se encontram unidas pelos sintomas comuns que causam e pelo fato de que seus diagnósticos são mais corretamente atingidos com a utilização do método neurológico anteriormente descrito.

Caberia repetir aqui a questão levantada por Erb, em 1880, quando pretendia separar a neurologia e a psiquiatria baseando-se na hipótese de que não era possível para um indivíduo ter suficiente conhecimento em ambos os campos (Isler, 2010). É possível a um neurologista atual ou em um futuro próximo ter ou vir a ter conhecimentos suficientes sobre todas as doenças e síndromes neurológicas? Ou devem ser criadas subespecialidades?

A resposta a esta questão não é simples e depende do nível em que a especialidade é considerada, como veremos.

A NEUROLOGIA COMO ESPECIALIDADE QUE COMPORTA DIVERSAS SUBESPECIALIDADES

Apesar da amplitude da neurologia, o neurologista deve ser formado de modo a ser capaz de atender a pacientes que apresentem quaisquer dos transtornos neurológicos. Como já dito, o método de diagnóstico neurológico é o mesmo para todos os transtornos, e durante a residência médica o neurologista deve ser preparado para atender a todos os casos e ser capaz de fazer os diagnósticos sindrômico e topográfico, com os quais poderá atingir o diagnóstico nosológico e definir a conduta utilizando seus conhecimentos já adquiridos ou mediante pesquisa da literatura pertinente. Portanto a resposta é: sim, o neurologista atual ou de um futuro próximo deverá estar preparado para atender a todas as doenças e síndromes neurológicas.

Este neurologista poderá atender muito bem a maioria dos doentes neurológicos, mas haverá casos especialmente complexos que poderão ser encaminhados a um neurologista que tenha desenvolvido-se mais em uma subespecialidade. Ao término da residência médica, o neurologista poderá completar estágio adicional que lhe permita especializar-se em alguma das diversas subáreas da neurologia, como epilepsia, cefaleia e dor, doenças do sistema nervoso periférico e músculos, transtornos cognitivos e comportamentais, transtornos do movimento, neuroimunologia, neurointensivismo, entre outras.

As vantagens da subespecialização são evidentes particularmente para a pesquisa e o avanço dos conhecimentos. É também importante o contato do residente durante o período de formação com os diversos subespecialistas. No entanto, para o atendimento da maioria dos transtornos neurológicos, a subespecialização não é necessária. E a formação como neurologista é essencial para o futuro subespecialista.

DA NEUROLOGIA PARA AS NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS

Como já citado, o método neurológico com base na correlação anatomoclínica trouxe muitas contribuições para a compreensão da organização do sistema nervoso em condições normais e

patológicas, permitindo transformar o neurologista no neurocientista clínico por excelência. Mas esbarrava numa dificuldade considerável: o encéfalo era praticamente indevassável *in vivo*, e somente os estudos neuropatológicos *post-mortem* permitiam definir com exatidão quais áreas estavam afetadas e como. O advento das técnicas de neuroimagem modificou muito este panorama.

As novas técnicas

Aqueles que viveram como neurologistas o período que antecede o advento do uso habitual da tomografia axial computadorizada (TAC) e, mais tarde, da ressonância magnética (RM) como instrumentos diagnósticos são capazes de constatar o formidável impacto que a neuroimagem teve sobre o desenvolvimento dos conhecimentos neurológicos. A TAC começou a ser utilizada no início da década de 1970, e a RM teve uso clínico a partir de 1980, tendo surgido, nessa mesma época, os métodos de neuroimagem funcional baseados em radioisótopos como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), e, mais tarde a RM funcional. Todos esses métodos de neuroimagem vêm experimentando considerável avanço com a incorporação de novas técnicas, o que tem tornado progressivamente mais simples utilizar o método de correlação anatomoclínica *in vivo*. E, neste campo da neuroimagem, muito ainda está por vir.

Outra grande dificuldade que enfrentavam os neurologistas dependia de características comuns a muitas doenças neurológicas que se incluem no grupo das doenças degenerativas, sobre as quais faltava definir a natureza ou a etiologia das alterações. O avanço dos conhecimentos da biologia molecular está permitindo compreender a fisiopatologia de muitas doenças incuráveis e até mesmo anteriormente incompreensíveis quanto à etiologia e que começam a ter fisiopatologias desvendadas. As doenças psiquiátricas, que outrora admitiam a subdivisão entre “orgânicas” – de interesse maior da neurologia – e “funcionais” – campo primordial da Psiquiatria – passaram a ser avaliadas também com o método de correlação anatomoclínico, agora com a ajuda das novas técnicas, principalmente de neuroimagem. Neste sentido, a psiquiatria, que tinha afastado-se muito da neurologia e da medicina, voltou a aproximar-se da neurologia nas últimas duas décadas.

Pesquisas em neurociência

Até recentemente, as pesquisas em neurociência dividiam-se em pesquisas laboratoriais, que tinham obtido a maior parte dos avanços nas neurociências, e pesquisas clínicas realizadas por neurologistas. Muitos prêmios Nobel foram obtidos por pesquisadores da área básica com estudos de neuroanatomia, neurofisiologia e bioquímica ligadas às neurociências ou pesquisas com animais, como Ivan Pavlov, Santiago Ramón y Cajal, Camilo Golgi, Charles Sherrington, Edgard Adrian, Henry Dale, Otto Loewi, Joseph Erlanger, Herbert Gasser, John Eccles, Ragnar Granit, David Hubel, Torsten Wiesel, Roger Sperry, Rita Levi-Montalcini, Arvid Carlsson, Paul Greengard e Eric Kandel. Nas neurociências clínicas, ou pelo menos mais próximas da neurologia, poucos conseguiram, merecendo destaque os prêmios Nobel obtidos por Julius Wagner-Jauregg, Hans Berger (que foi impedido de receber o prêmio pelo governo nazista), D. Carleton Gajdusek e Stanley Prusiner.

Os avanços recentes de neuroimagem e de biologia molecular tornaram mais acessível o estudo das doenças do sistema nervoso aos pesquisadores provenientes de outras especialidades médicas e não médicas, que em conjunto podem ser chamados de pesquisadores em neurociências clínicas. As neurociências clínicas provavelmente terão um grande avanço neste século e é possível que muitas grandes e importantes descobertas venham a ocorrer neste campo.

O FUTURO

Pode parecer estranho encerrar este pequeno capítulo que faz parte da história da neurologia com comentários sobre o futuro da especialidade, mas o grande interesse do estudo da história, além do prazer intelectual de saber como e por que os fatos ocorreram, é compreender o momento presente e tentar vislumbrar o que ocorrerá no futuro.

De certo modo, o neurologista pode estar se sentindo ameaçado pelo avanço de grande número de neurocientistas clínicos sobre áreas que até recentemente eram quase de seu exclusivo domínio. Atitudes corporativas de defesa da especialidade deverão ser limitadas ao melhor interesse dos doentes, estabelecendo, sempre que possível, os limites entre a clínica e a pesquisa. Mas não há dúvida de que a melhor atitude da neurologia será abrir as portas para a intensa cooperação de todas as outras disciplinas que se interessam pelo estudo do sistema nervoso e das doenças que o acometem. O campo de ação da neurologia e do neurologista tenderá a crescer, a qualidade do atendimento dos doentes, a melhorar, e as pesquisas, a atingir níveis cada vez mais elevados, se formos capazes de atuar com estruturas multidisciplinares em todos os níveis. O exemplo de Charcot cabe mais uma vez neste contexto.

Entre todos os desafios que as ciências contemplam, compreender o cérebro e as doenças que o acometem é um dos maiores e encontramos-nos em um ponto em que grandes descobertas estão por acontecer. O neurologista pode ser, além do médico que cuida de seu paciente, o participante ativo de pesquisas multidisciplinares que ajudarão, por meio de pesquisas em doenças muito comuns, como as doenças de Alzheimer e de Parkinson, por exemplo, a melhorar o futuro da própria espécie humana.

REFERÊNCIAS

Aarli, JA, Stien, R, The history of neurology in Scandinavia, Finger S, Boller F, Tyler KL, eds. History of Neurology. *Handbook of Clinical Neurology*. 2010; 95:657–666.

All Nobel laureates in physiology or medicine. Available at:
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/. [Accessed December 27, 2010.].

Allegri, R, Clinical neurology in Latin America, Finger S, Boller F, Tyler KL, eds. History of neurology. *Handbook of clinical neurology*. 2010; 95:801–804.

Clarac, F, Boller, F, History of neurology in France. Finger S, Boller F, Tyler KL, eds. History of neurology. *Handbook of clinical neurology*. 2010; 95:629–656.

Critchley, M, Critchley, EA John Hughlings Jackson: father of English neurology. New York: Oxford University Press, 1998.

Duchenne de Boulogne, G. De l'ataxie locomotrice progressive: recherches sur une maladie caractérisée spécialement par de troubles généraux de la coordination des mouvements. (4^o. article et fin). *Arch Gen. Med.* 1859; 13:417–451.

Ferri-de Barros, JE, Nitrini, R. Que doenças atende um neurologista? *Arq Neuropsiquiatr.* 1996; 54:637–644.

Finger, S. Jean-Martin Charcot: clinical neurology comes of age. In: Finger S, ed. *Minds behind the brain*. Oxford: Oxford University Press; 2000:177–196.

Freemon, FR, American neurology, Finger S, Boller F, Tyler KL, eds. History of Neurology. *Handbook of Clinical Neurology*. 2010; 95:605–612.

Goetz, CG, Jean-Martin Charcot and the anatomo-clinical method of neurology. Finger S, Boller F, Tyler KL, eds. History of neurology. *Handbook of clinical neurology*. 2010; 95:203–212.

Gomes, MM Marcos históricos da neurologia. Rio de Janeiro: Editora Científica Nacional, 1997.

Hirtz, D, Thurman, DJ, Gwinn-Hardy, K, et al. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*. 2007; 68:326–337.

Isler, R, Neurology and the neurological sciences in the German-speaking countries. Finger S, Boller F, Tyler KL, eds. History of neurology. *Handbook of clinical neurology*. 2010; 95:667–689.

Lyons, AS, Petrucelli, RJ Medicine: an illustrated history. New York: Harry N. Abrams, 1987.

Reimão, R História da neurologia no Brasil. São Paulo: Lemos Editorial, 1999.

Rodin, AE, Key, JD. Arthur Conan Doyle’s thesis on tabes dorsalis. *JAMA*. 1982; 247:646–650.

Roper, AH, Samuels, MA. Approach to the patient with neurologic disease. In Roper AH, Samuels MA, eds.: *Adams and Victor’s principles of neurology*, 9 ed., New York: McGraw-Hill, 2009.

Rose, FC, An historical overview of British neurology. Finger S, Boller F, Tyler KL, eds. History of neurology. *Handbook of clinical neurology*. 2010; 95:613–628.

PARTE 2

Semiologia e Exames Complementares em Neurologia

ESBOÇO

Capítulo 4: O Exame Neurológico

Capítulo 5: Líquido Cefalorraquidiano – Parte I

Capítulo 6: Líquido Cefalorraquidiano – Parte II

Capítulo 7: Eletroencefalografia

Capítulo 8: Potencial Evocado

Capítulo 9: Eletroneuromiografia

Capítulo 10: Estimulação Magnética Transcraniana: Aplicações em Neurologia

Capítulo 11: Doppler Transcraniano

CAPÍTULO 4

O Exame Neurológico

Péricles Maranhão-Filho e Marcos Martins da Silva

Os doentes devem ser vistos, ouvidos e tocados.

Hipócrates

Alguns autores afirmam que a especialidade neurológica teve seu início em 1664, quando o filósofo e médico britânico Thomas Willis, no seu famoso livro *Cerebri Anatome*, cunhou a expressão neurologia, definindo-a como: “a doutrina ou o ensinamento dos nervos”.

Historicamente, a neurologia sempre foi observada de modo ambíguo por quem dela se aproximou, com reservas por alguns e sincera admiração por outros. Com reservas por carregar a injusta fama de ser especialidade de difícil compreensão, e com admiração por fornecer meios para a realização de diagnósticos precisos na sua localização.

O sistema nervoso e o sistema endócrino são intrinsecamente voltados para a integração dos demais sistemas e aparelhos. Dos pontos de vista anatômico e estrutural, o sistema nervoso está presente em todos os segmentos corporais. Sua onipresença é constatada mesmo em estruturas avasculares como a córnea.

Na confecção do diagnóstico neurológico, como em outras especialidades médicas, tomamos por base três etapas principais: a anamnese, o exame físico e os exames complementares.

O exame neurológico (EN) é o instrumento do qual nos utilizamos para escrutinar o sistema nervoso e representa uma evolução natural do método diagnóstico anatomoclínico, tendo sido iniciado pelo francês René-Theóphile Laennec (1761–1826) e aperfeiçoado pelo primeiro professor de neurologia, Jean Martin Charcot (1825–1893), na França do século XIX.

Apesar dos espetaculares avanços das neuroimagens, que transformam o complexo ato diagnóstico em simples variações de densidades ou intensidades, quase suprimindo a necessidade do exame físico cuidadoso, a propedêutica neurológica aperfeiçoa-se e cresce a cada momento graças às inúmeras contribuições de investigadores interessados na exploração desarmada do sistema nervoso. Com isso, atualmente possuímos recursos já validados que nos dão uma avaliação mais funcional e capaz de fornecer até mesmo dados prognósticos. Cabe a nós, neurologistas, aperfeiçoar cada vez mais esta fina propedêutica, trazendo-a para o campo estritamente científico, consignando valores de sensibilidade e especificidade aos sinais que, de outra forma, não passariam de “curiosidades de beira do leito”.

Neste capítulo descrevemos pontualmente os principais itens do EN ressaltando algumas “novas” contribuições ao arsenal semiótico, como a pesquisa do déficit motor sutil e a avaliação do equilíbrio estático e dinâmico, sugerindo que tais avaliações façam parte do EN de rotina.

Por motivos práticos e didáticos, quando realizamos o EN, setorizamos o sistema nervoso em diversas partes de limites pouco precisos. De acordo com alguns livros-textos especializados e dados fornecidos pela Academia Americana de Neurologia, 94 diferentes elementos podem ser obtidos por meio do EN. Isso contribui para que cerca de 73% dos pacientes com doença neurológica tenham seus

diagnósticos estabelecidos ao final da história e do exame físico.

A ordem na qual o EN é realizado não é o mais importante, mas sim a fidelidade na repetição sistemática de um determinado roteiro ou sequência para que nenhum aspecto reste negligenciado. Vale lembrar que, não raro, a peça que falta para a conclusão diagnóstica sempre esteve presente, mas deixou de ser percebida simplesmente por não haver sido procurada.

INSPEÇÃO GERAL

A inspeção geral é de fato parte integrante do exame físico geral e comum a todas as especialidades. Na verdade, impressionam a lista e a variedade de sinais que podem ser encontrados com a simples observação, antes mesmo de se tocar no paciente. Observe a face e a postura como um todo, como está vestido e se possui higiene aparente adequada. Se está triste, eufórico, atento ou distraído. Se é receptivo, faz contato visual, aperta sua mão com firmeza e se as palmas estão úmidas. Desde já estamos obtendo também dados referentes ao estado mental, que será abordado mais adiante.

Chama atenção a presença de ptose, estrabismo ou cicatrizes? Os dentes estão conservados? Há queda parcial das sobrancelhas (madarose)? Paralisia ou paresia facial ([Figura 4.1](#))? Lembre-se de que nas mulheres (e nos homens) a maquiagem pode estar escondendo manchas vinhosas (doença de Sturge–Weber), mancha hiperocrômica (neurofibromatose), equimoses (traumas) ou queimadura retrátil.

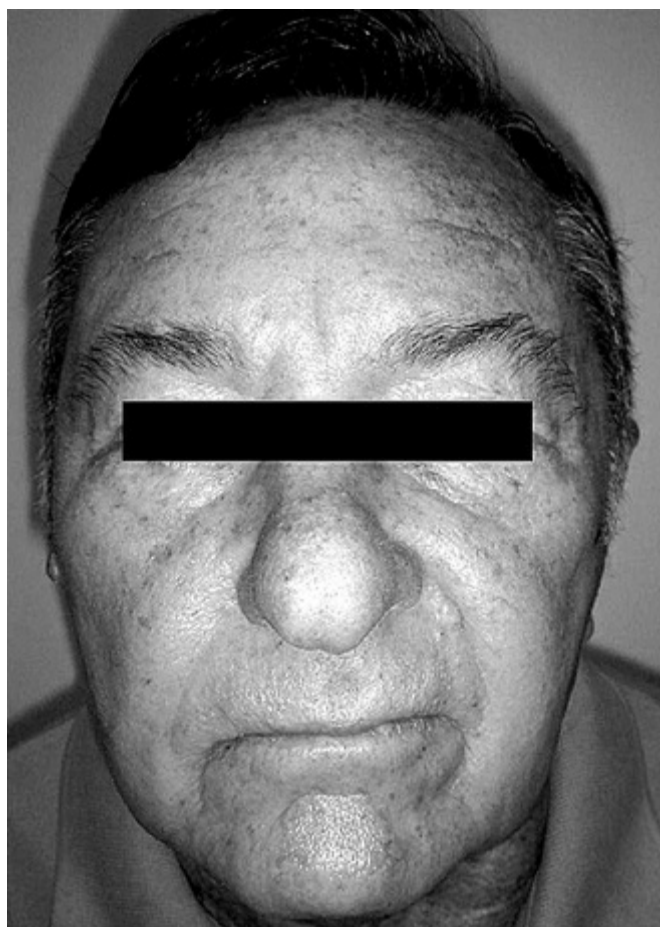


FIGURA 4.1 Paresia facial central direita. Lesão frontal esquerda num paciente assintomático.

Especificamente na neurologia, diversas fácies são tão características que praticamente selam o

diagnóstico: fâcies em machadinha (distrofia miotônica de Steiner) (Figura 4.2), fâcies característica da síndrome de Down, fâcies macilenta do hipotireoidismo, pregueada do sofredor de cefaleia em salvas ou com extremidades aumentadas na acromegalia (Figura 4.3).



FIGURA 4.2 Fâcies em machadinha. Doença de Steiner.

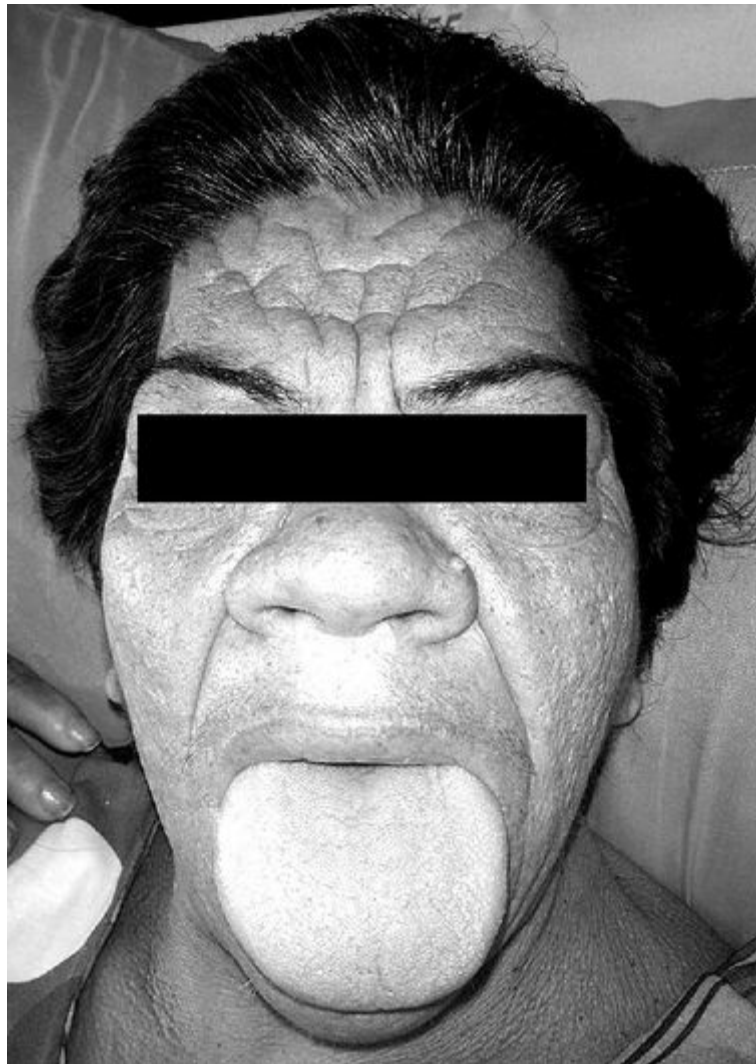


FIGURA 4.3 Fácies acromegálica e macroglossia.

Outras fácies são denominadas inclusive pela enfermidade que representam, como a parkinsoniana (hipomímia facial com anedonia) e a miastênica (ptose, oftalmoplegia e paralisia facial assimétrica e flutuante); paralisia ramuscular do nervo facial ou a fácies leonina na lepra. Fácies mais significativas geralmente expressam facomatoses (doença de Sturge–Weber, neurofibromatose, esclerose tuberosa etc.), com seus estigmas tumorais e manchas hiperocrômicas, hipocrômicas ou vinhosas.

A palavra (a fala) é firme ou trêmula? A linguagem é adequada? Parece haver disartria ou afasia? Lembrar que queilite angular sugere avitaminose B, distúrbios tróficos nas extremidades e neuropatia periférica.

Há alguma deformidade estruturada, como pescoço curto, escoliose ou pés anormalmente cavos e com dorso elevado (Figura 4.4)?



FIGURA 4.4 Pés anormalmente cavos. Neste caso, estigma de neuropatia sensitivo-motora hereditária.

Observe a presença de movimentos involuntários do tipo: tremor (movimento oscilatório rítmico), mioclonias (abalos envolvendo um ou mais músculos, arrítmicos e semelhantes à reação ao choque elétrico), coreia (movimentos sem propósito, rápidos, breves, leves, irregulares e assimétricos associados à hipotonia), hemibalismo (semelhante à coreia, porém mais duradouros, mais proximais e mais explosivos), atetose (movimentos lentos, mais contínuos, ondulantes, acompanhados de hipertonia), distonia (movimentos semelhantes à atetose, mas envolvendo porções maiores do corpo e torcionais).

Equilíbrio estático ou estática

Se considerarmos apenas as aferências, o equilíbrio depende fundamentalmente da integridade da propriocepção (particularmente a noção de posição segmentar), da visão e da função vestibular. Se duas destas funções estiverem preservadas, o equilíbrio se mantém.

Tradicionalmente, a pesquisa do equilíbrio estático se restringe, quase exclusivamente, à pesquisa do sinal de Romberg (1851), visando à avaliação proprioceptiva. Mas isso é pouco.

Atualmente, o EN possui recursos tanto para a avaliação do equilíbrio estático quanto do dinâmico

(leia-se exames da estática e da marcha), que nos aproximam mais da vida real, promovendo um caráter mais funcional, já que avalia melhor o sistema vestibular. Por meio destes recursos – já validados – é possível uma observação mais acurada, inclusive quanto à **possibilidade percentual** dos riscos de queda, aspecto fundamental na avaliação neurológica dos pacientes idosos. Para tal o neurologista necessita adaptar-se e utilizar, além dos seus tradicionais instrumentos de exame, também o cronômetro, a régua, a cadeira de braços e uma espuma específica, material este que mencionaremos a seguir.

Sinal de Romberg

Teste: paciente preferencialmente sem calçados, tornozelos encostados um no outro, braços cruzados na frente do tórax, inicialmente de olhos abertos fixando um alvo a sua frente a cerca de 60 cm, mantendo-se assim por cerca de 30 segundos. A seguir, na mesma posição, com os olhos fechados por mais 30 segundos¹.

Alteração: para se interromper a prova, já que obviamente não é necessário que o examinando caia, basta abrir os olhos, dar uma passada lateral, afastar os braços do corpo ou oscilar de modo a ameaçar cair.

Este teste afere muito mais a função proprioceptiva, com e sem o controle visual. Geralmente, pessoas com mais de 79 anos são capazes de manter-se nesta posição com os olhos fechados por 30 segundos.

O sinal de Romberg, quando consistentemente positivo para um dos lados e após breve latência, sugere disfunção vestibular homolateral. Queda imediata para qualquer lado sem latência sugere disfunção cordonal posterior. Habitualmente o paciente cerebelar já encontra dificuldade ao juntar os pés e esta dificuldade não aumenta se fechar os olhos, salvo se houver concomitante prejuízo na propriocepção ou na função vestibular.

Romberg pé ante pé (Romberg *tandem* ou *sharpened*)

Esta prova de sensibilização deve sempre ser realizada. Também afere o sistema proprioceptivo, porém, devido ao maior grau de dificuldade, o paciente deve recorrer a outras estratégias para manter-se de pé.

Teste: mantendo-se na mesma postura da pesquisa do sinal de Romberg (braços cruzados na frente do tórax e fixando o olhar num alvo próximo), solicite que o examinando agora coloque os pés em linha, sendo um na frente do outro. Insista para que os pés fiquem alinhados, e não formando algum ângulo. Inicialmente de olhos abertos e depois de olhos fechados, mantendo-se assim por 30 segundos cada vez (Figura 4.5).



FIGURA 4.5 Pesquisa do sinal de Romberg *tandem* de olhos abertos.

Decorrente da base reduzida, obviamente torna-se mais difícil manter o equilíbrio. A perna que fornece estabilidade é a de trás, mas, independente disso, o indivíduo normal deve conseguir permanecer assim por pelo menos 30 segundos.

Alteração: o teste deve ser encerrado quando o indivíduo modifica a posição dos pés, abre os olhos na segunda etapa ou afasta os braços do corpo. Estas atitudes encerram a manobra. O Romberg tandem pode ser positivo nas vestibulopatias crônicas e em algumas pessoas acima de 65 anos.

Pesquisa da estática sobre um pé só (*single leg stance*)

Afere diretamente a capacidade do indivíduo para se manter em equilíbrio estático, mesmo estando apenas sobre um dos pés.

Teste: braços cruzados na frente do tórax e fixando o olhar num alvo próximo ($\pm 1\text{m}$), solicite que o examinando eleve uma perna (pode ser tanto para trás – mais fácil – quanto para frente), mas sem encostar uma na outra, mantendo-se assim por 30 segundos.

Alteração: pare o cronômetro se o examinando encostar uma perna na outra, se o pé apoiado se mover serpiginosamente no chão, se o pé elevado tocar o chão ou se o paciente afastar os braços do corpo.

Repita o teste da mesma forma, só que agora com os olhos fechados. Interrompa a contagem de tempo seguindo os mesmos critérios, mas acrescentando a abertura ocular.

Embora a habilidade de manter-se equilibrado sobre um pé geralmente diminua com a idade, dados normativos já foram aferidos de tal maneira que indivíduos considerados saudáveis entre 60 e 69 anos de idade, estando de olhos abertos, são capazes de se manter em equilíbrio por pelo menos 5 a 10 segundos sobre um pé só, sem diferença significativa entre o pé direito e o esquerdo.

Esta avaliação nos fornece indícios de se o indivíduo tem capacidade de subir escada pisando em degraus individualmente ou caminhar com segurança no escuro (***ir ao banheiro durante à noite***).

Teste clínico de integração sensorial e equilíbrio (modificado) (*modified clinical test sensory integration and balance [mCTSIB]*)

Trata-se de um teste idealizado por Shumway-Cook e Horak em 1986 e introduzido como teste clínico no ano seguinte. Na avaliação do equilíbrio estático, este talvez seja o teste mais importante, reunindo numa mesma prova quatro posições. De certa forma, é uma extensão do teste de Romberg, avaliando as funções proprioceptivas vestibulares e visuais no controle postural. É prospectivo quanto ao risco de queda e não necessita de treinamento prévio.

Material necessário: espuma de alta densidade e padronizada de 6 cm de espessura. Preço médio da espuma: US\$ 100.

Teste:

Posição 1: de pé, tornozelos encostados um no outro, braços cruzados sobre o tórax, olhos abertos com olhar distante. Manter-se assim por 30 segundos.

Posição 2: posição 1 com os olhos fechados por 30 segundos.

Posição 3: posição 1 sobre a espuma por 30 segundos ([Figura 4.6](#)).



FIGURA 4.6 Pesquisa da estática sobre a espuma. Posição 3 do mCTSIB.

Posição 4: posição 2 sobre a espuma por 30 segundos.

Deve-se atentar não somente para o balanço em cada posição, mas também para o tempo que o indivíduo consegue permanecer em cada uma delas. Cada posição deve ser repetida três vezes e deve-se considerar o melhor escore.

Graduação: 1 = balanço mínimo; 2 = balanço leve; 3 = balanço moderado; 4 = perda do equilíbrio.

Alteração: pare o cronômetro quando o indivíduo mover os braços da posição original ou abrir os olhos nas fases em que deveriam estar fechados.

Pacientes com disfunção ou perda da função vestibular unilateral descompensada apresentam grande dificuldade de permanecer de pé sobre a espuma e de olhos fechados.

O mCTSIB se correlaciona muito bem com os resultados obtidos na avaliação do equilíbrio feita pela posturografia. Preço médio do aparelho Equitest para o exame: US 18.000.

Teste de alcance funcional (TAF) (functional reach test)

Idealizado por Dunca PW, Studenski S. et al., em 1990, este teste é bem simples de ser executado. Afere a margem de estabilidade no início da atividade e se correlaciona muito bem com os centros de pressão aferidos numa plataforma de estabilometria (cerca de R\$ 8.000).

Material necessário: régua de 1 m de comprimento fixada na parede (cerca de R\$ 10) e na altura do ombro do examinando.

Teste: o indivíduo se coloca de pé paralelo à parede, com a régua na posição horizontal fixada na parede com velcro, na altura do ombro (por isso a régua deve ser móvel). Eleva o membro superior mais próximo da parede com a mão fechada, segurando um estilete (lápis ou caneta), que serve como marcador inicial na régua. Sem encostar o corpo ou o braço na parede e sem elevar os pés do chão, que se encontram um pouco separados (na distância dos ombros), flexiona o tronco para frente, tentando alcançar a maior distância possível. A distância alcançada é aferida na régua em centímetros.

Graduação:

Alcance de 25 cm ou mais = NORMAL

De 15 a 25 cm = 2 × mais risco de queda

Até 15 cm = 4 × mais risco de queda

Não alcançar 2 cm (ou menos) = 8 × mais risco de queda

Repita a prova três vezes antes de consignar o valor do TAF.

Alteração: encostar-se à parede ou mover os pés.

Exame da marcha ou equilíbrio dinâmico

Cada indivíduo anda de um modo que lhe é único, notando-se inclusive clara influência da sua personalidade e do seu estado emocional. Não raramente suspeitamos da aproximação de um amigo só de escutar suas passadas.

A deambulação, apesar de aparentemente trivial, depende da integridade de tantos setores do sistema nervoso, que tende a funcionar como a bússola do EN a nos orientar na direção do diagnóstico. Segundo Gilles de la Tourette, na marcha normal é o indivíduo que se desloca; na patológica é a doença que gera o andar. Isso decorre do fato de que as marchas consideradas típicas nas doenças neurológicas são respostas adaptativas às limitações impostas por cada mazela.

Acostume-se a observar a marcha no máximo de aspectos possíveis já no exato momento em que o paciente adentra o recinto onde será examinado.

Alguns padrões de marcha são tão estereotipados que o diagnóstico nosológico empírico (só de ver) se impõe com pouca chance de erro.

Partindo da marcha normal, vejamos alguns dos principais padrões de marcha.

Normal ou atípica. Apesar das particularidades individuais, as pessoas saudáveis compartilham, ao caminhar, muitas características em comum. O olhar é dirigido para frente e só se volta para baixo quando circunstâncias eventuais exigem maior atenção e cautela. O ritmo é regular, e as passadas, homogêneas, de tal forma que se podem comparar distâncias simplesmente contando passos. Partindo da posição em pé com os pés juntos, deslocamos o centro de gravidade para frente e concomitantemente avançamos com um dos pés mediante flexão da coxa sobre o quadril. Este avanço se acompanha de suave flexão do joelho e flexão dorsal do pé. O pouso do pé que avançou se dá primeiramente com o toque do calcanhar e, à medida que o corpo se desloca para frente, o restante do pé progressivamente se apoia no chão. Ao mesmo tempo, o segundo pé começa a se descolar do chão, primeiro o calcanhar e por último a ponta. Note-se que este segundo pé não se deslocará para apenas se posicionar ao lado do primeiro, mas avançará o suficiente para atingir a passada normal do

indivíduo em questão, de tal forma que o deslocamento total do segundo pé será o dobro do primeiro. Observe também que, dado o afastamento dos pés, a distância vertical do quadril ao chão será menor que o comprimento do membro inferior, determinando uma flexão ainda maior do joelho do membro que avança. Quando o segundo pé pousar no chão, o ciclo se reiniciará, de modo que os pés se alternam no papel de avanço e apoio. Atingida a distância a ser percorrida, o último movimento é apenas para posicionar um pé ao lado do outro e não haverá deslocamento efetivo do corpo. Os membros superiores participam da marcha por meio do balançar alternado e oposto aos pés, ou seja, o braço direito avança sincronicamente à perna esquerda, resultando em otimização do equilíbrio.

Marcha hemiplégica. É típica da síndrome piramidal unilateral e resulta principalmente da hipertonía espástica e da paresia/plegia do membro afetado. Neste caso, o enfermo inicia sua marcha sempre com o membro não afetado, independente de qual era o dominante previamente à doença. No movimento do membro afetado é que veremos as diferenças. Em primeiro lugar, devido à diminuição de força, o paciente apenas posicionará o pé deste membro ao lado do outro. Deste modo, o indivíduo só avança com o lado sã, servindo o membro parético apenas como apoio. Por causa da espasticidade e da diminuição de força, há dificuldade ou mesmo impossibilidade de se dobrar o joelho do lado afetado. Assim, a maneira mais eficiente para se deslocar implica a circundução do membro parético, resultando no característico movimento ceifante, que, aliás, é uma outra denominação para este padrão de marcha.

Bipiramidal. É encontrada nas paraparesias espásticas, como a que acompanha a infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) e na diplegia de Little, mas pode ocorrer em diversas outras condições, como, por exemplo, na mielopatia secundária à espondilose cervical. A velocidade de progressão é bastante lenta, e a passada, curta devido à espasticidade que afeta ambos os membros inferiores. O aspecto mais característico desta marcha deve-se ao grande envolvimento dos adutores da coxa. Isso resulta em uma tendência dos joelhos para cruzar a linha média a cada passo, motivo pelo qual esta modalidade também é conhecida como “marcha em tesoura”.

Atáxica sensitiva. É característica das doenças que envolvem o cordão posterior, como a avitaminose B12 ou a *tabes dorsalis*, mas também é encontrada nas neuropatias periféricas com envolvimento das fibras mielínicas grossas e consequente perda da propriocepção. Chama atenção a estrita dependência do paciente à visão, de modo que com os olhos fechados ou em baixa luminosidade ambiente a marcha é tipicamente impossível, salvo em casos muito incipientes. A base é alargada, e os braços também se afastam do corpo e são usados como balancins, de modo a melhorar o equilíbrio. Levanta exageradamente os pés e também golpeia fortemente o chão quando os pousa. O passo se dá com toda a planta do pé ou, mais caracteristicamente, com o calcanhar, provocando um ruído decorrente do impacto no solo, daí o nome alternativo de marcha talonante.

Atáxica motora. É típica das doenças cerebelares. Em face do déficit de coordenação motora o paciente tem extrema dificuldade de posicionar cada passo como planejado e, assim, o mesmo se dá ora curto, ora longo, ora mais para dentro, ora mais para fora. Surge, portanto, um andar em ziguezague que lembra muito o típico das pessoas que abusam das bebidas alcoólicas, daí a nomenclatura marcha ebriosa. Nas lesões cerebelares unilaterais observa-se a tendência ao desvio para o mesmo lado do hemisfério cerebelar comprometido – lateropulsão. Neste caso, se solicitamos ao paciente que ande em torno de uma cadeira, veremos que paulatinamente ele se aproximará ou se afastará da cadeira, conforme o sentido da lateropulsão – sinal do compasso. Observe que a lateropulsão também ocorre no paciente com acometimento vestibular. A presença de ataxia unilateral no doente cerebelar ajuda na diferenciação.

Vestibular. Nesta marcha o aspecto mais relevante é a lateropulsão. Durante a realização do teste de Babinski-Weil, solicitamos que o paciente ande cinco a oito passos para frente e para trás

alternadamente. Ao caminhar para frente desviará para o lado do comprometimento vestibular e, ao andar para trás, desviará para o lado são. Após alguns ciclos de idas e vindas o paciente “desenhará” uma estrela, daí o nome marcha em estrela ou bússola (alusão à rosa dos ventos). O sinal do compasso, descrito anteriormente, também está presente.

Parkinsoniana. A síndrome parkinsoniana é muito expressiva na deambulação. O paciente assume uma postura com tendência a flexão do tronco, com passos curtos e em geral lentos, sem balançar os braços. A inclinação para frente, quando muito acentuada, recebe a denominação de camptocormia². Com certa frequência, no entanto, observamos aceleração dos passos (festinação), como se o paciente perseguisse seu próprio centro de gravidade. Outras manifestações típicas são o congelamento da marcha, principalmente ao contornar obstáculos ou cruzar portas, e a virada em bloco. Esta última é observada quando, durante o exame da marcha, solicitamos o retorno do paciente. Completa o quadro a hipomímia facial e o tremor “girando pílulas” das mãos.

Miopática. As miopatias quase sempre acometem predominantemente a musculatura proximal. Desta forma, o envolvimento da cintura pélvica é típico e visível na deambulação. Quando andamos, a contração dos músculos glúteos médio e mínimo do membro cujo pé está apoiado no chão evita que o quadril se incline para o lado do membro que avança. O déficit de força nestes músculos e a consequente desestabilização do quadril fazem que a marcha assuma um aspecto reboativo, que lembra o caminhar dos patos e marrecos, daí o nome marcha anserina.

Escarvante. Surge quando há comprometimento do músculo tibial anterior. Incapaz de realizar a flexão dorsal do pé, o paciente corre o risco de arrastar ou tropeçar sobre a ponta do mesmo. Nesta situação, ele se vê obrigado a levantar exageradamente a perna e a coxa, promovendo um ligeiro açoitamento com a ponta do pé. Quando o pé toca o chão, é com a ponta ou, na melhor das hipóteses, com a planta, nunca com o calcanhar. Por sinal, andar sobre os calcanhares é impossível para estes pacientes.

Cautelosa. Caracteriza-se por aumento da base de sustentação, passada curta, andar vagaroso e rotação do corpo “em bloco”. É um padrão de marcha compensatório no qual o paciente anda lentamente, similar à maneira que qualquer um de nós andaria sobre uma superfície lisa e escorregadia. Não há dificuldade para iniciar a marcha, confusão ou congelamento. A cadência é normal e a resposta postural reativa (reação postural ao ser empurrado) é pobre. Por aumentar o tempo de permanência de ambos os pés no chão, dificilmente se mantém em equilíbrio sobre um só pé. Muitos pacientes com este tipo de marcha expressam a necessidade de tomar cuidados para não cair. Trata-se de um padrão de marcha inespecífico e aparentemente reacional à percepção, por parte do paciente, de que tem pouco equilíbrio. Pode ser uma resposta a distúrbios artríticos, disfunção sensitiva ou motora, ou a fase inicial das alterações de nível alto, aqui ressaltada por ser *o padrão de marcha anormal mais comum apresentado pelo idoso*. Há que diferenciá-la dos estados astasobasofóbicos, representados pelo medo incapacitante de ficar de pé e de caminhar, como o que ocorre nos pacientes idosos com a “síndrome pós-queda”³.

Funcional ou conversiva. As expressões desta marcha, apesar de extremamente variáveis, apresentam um importante componente em comum: não são passíveis de correlação anatomofuncional. Frequentemente demandam muito mais força e coordenação do que a marcha normal. Vale lembrar que o paciente sabidamente conversivo pode apresentar também comprometimento neurológico genuíno. A marcha denominada helxípode exprime o andar na hemiplegia funcional, cognominada marcha de Todd, na qual o pé paralítico se arrasta linearmente, ao contrário da circundução da paralisia orgânica. Deve-se sempre solicitar que o indivíduo caminhe para o lado, a fim de diferenciar a marcha hemiplégica orgânica da simulada ou pitáica. No primeiro caso, o paciente se locomove perfeitamente bem em direção ao lado parético, porém encontra dificuldade para

o lado indene. Na hemiplegia (ou paresia) funcional, assim como também na paralisia simulada, de modo geral se observa o mesmo grau de dificuldade em ambas as direções.

Apraxia da marcha: neste caso o paciente apresenta perda de habilidade em utilizar-se dos membros inferiores para caminhar, sem que exista evidência de alteração da sensibilidade ou da força muscular. Ao se colocar de pé, observamos que o paciente apresenta dificuldade em iniciar a sequência automática dos movimentos próprios do andar. Havendo locomoção, esta ocorre com extrema dificuldade e em pequenos passos. Pode haver o levantar do pé sem que ocorra o passo. Tal apraxia é observada nos casos de lesão cerebral extensa, principalmente dos lobos frontais.

Atualmente, apesar dos padrões estereotípicos das marchas anormais, o exame semiótico desarmado (sem os recursos do laboratório de marcha, estabilometria ou posturografia) do equilíbrio dinâmico evoluiu, e não deve se prender apenas em observar o andar livre, como faziam J. M. Charcot e seus discípulos em meados do século XIX. Esta é, na verdade, uma excelente oportunidade de obtermos muitos subsídios, como, por exemplo, antecipando e quantificando o risco de quedas, não somente, mas e principalmente, dos pacientes idosos. Para isso possuímos diversos testes de fácil aplicação. De modo geral, a distância mínima padrão a ser percorrida na avaliação da marcha deve ser de 6 metros. Afira e assinale esta distância no chão da sala de exame.

Velocidade da marcha (preferencial e máxima)

Teste: cronometre o tempo necessário para o indivíduo caminhar a distância de 6 metros. Primeiro na velocidade preferencial (VP) e depois na velocidade máxima (VM).

Velocidade da marcha = distância (6m) / tempo (s).

Valores referência consignados de acordo com o sexo e a idade. P. ex.: aos 20 anos de idade, VP (m/s) homens: 1,09; mulheres: 1,06. VM (m/s) homens: 1,95; mulheres: 1,96. Aos 70 anos de idade, VP (m/s) homens: 0,94; mulheres: 0,85. VM (m/s) homens: 1,35; mulheres: 1,19 (Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: reference values and determinants. Age Ageing 1997; 26: 15–9).

Marcha *tandem*

Teste: caminhar dez passos pé ante pé (*tandem*) faz parte da rotina na avaliação da marcha no EN. A prova não apenas afere o equilíbrio do indivíduo caminhando com a base estreita, mas também é um bom marcador diferencial entre parkinsonismo atípico (incluindo-se atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e parkinsonismo vascular) e doença de Parkinson.

Alteração: mais de dois passos laterais enquanto executa a tarefa. Pode ser utilizado como um dado adicional (*red flag*) no diagnóstico de parkinsonismo atípico (Abdo WF, Borm GF, Munneke M, et al. Ten steps to identify atypical parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 1367–9).

Índice dinâmico da marcha (IDM) (*dynamic gait index*)

Interessante avaliação desenvolvida por Anne Shumway–Cook, em 1995, que, além de aferir a marcha – em 6 metros– em oito diferentes situações, quantifica o risco de queda. Todo o teste não ultrapassa 10 minutos.

Consigne e assinale a distância de 6 metros no chão.

Teste:

1. Ande confortável e livremente na velocidade normal.
2. Ande mudando a velocidade da marcha: normal, rápido e lento.

3. Ande virando a cabeça para a direita ou esquerda ao comando.
4. Ande virando a cabeça para cima e para baixo ao comando.
5. Ande, pare e volte-se no sentido contrário ao comando.
6. Ande e passe por cima de uma caixa de sapato (não em volta dela).
7. Ande entre dois cones (pela direita do primeiro e pela esquerda do segundo).
8. Suba degraus como faz em casa. Caso não tenha uma escada, pergunte como faz em casa. Sobe cada degrau individualmente alternando os pés? Apoia-se no corrimão?

Graduação: (3) normal; (2) comprometimento leve; (1) comprometimento moderado; (0) comprometimento grave.

Total de pontos: 24. Abaixo de 19 pontos: RISCO DE QUEDA. (Shumway-Cook A, Baldwin M, Gruber W. Predicting probability for falls in community-dwelling older adults. *Phys Ther* 1997; 77(8): 812–9).

Tempo de levanta e anda (timed up & go [TUG])

Trata-se da medida em segundos do tempo necessário para o paciente levantar-se, caminhar confortavelmente 3 metros, girar, caminhar de volta e sentar-se novamente. São necessários cronômetro e cadeira com braços. Assinale 3 metros no chão, partindo do limite anterior da cadeira.

A prova é feita com os auxílios de uso habitual pelo indivíduo (bengala, muleta etc.). O examinando não necessita de ajuda do examinador. Inicia a prova com as costas de encontro ao encosto e os braços apoiados nos braços da cadeira. A instrução é: levante-se e caminhe confortavelmente e seguro quando ouvir: “vai”. Neste exato momento acione o cronômetro. Desative o cronômetro quando sentar-se de volta no assento, depois de ter caminhado 3 metros e voltado. O tempo abaixo de 10 segundos é normal. Entre 11 e 20 segundos é considerado ainda dentro do limite normal para o paciente idoso frágil ou dependente de auxílio.

Escores > 20 segundos são indicativos de disfunção da mobilidade funcional.

Escores > 30 segundos indicam dependência na maioria das atividades de vida diária, com mobilidade prejudicada.

Tempo de levanta e anda com atenção dividida (*timed up & go divided attention*)

A marcha é considerada um processo automático no qual processos cognitivos, especialmente atenção e função executiva, exercem significativa influência.

Evidências recentes sugerem que a dificuldade em executar dupla tarefa simultânea, cognitiva e manual, gera grande problema em alocar atenção específica ao equilíbrio enquanto se caminha, podendo contribuir significativamente para aumentar o risco de quedas em adultos idosos, risco este que pode não ser aparente durante o EN convencional de rotina.

Tempo de levanta e anda – cognitivo

O método de avaliação é o mesmo do *timed up&go*. Cronometre o tempo necessário para o indivíduo levantar, ir, girar e voltar falando em voz alta as letras do alfabeto de modo alternado (a, c, e, g etc.) ou realizando subtrações seriadas a partir de 90, de 3 em 3 (90, 87, 84) e sentar-se.

A inability de caminhar enquanto fala fornece um alto valor preditivo para quedas futuras. Cerca de 86% entre os que param de caminhar para falar experimentam queda subsequente. A mesma

predição pode ser aplicada para adultos não dementes. Verghese *et al.* demonstraram valor preditivo positivo de 71% para quedas em adultos idosos submetidos ao tempo de levanta e anda – cognitivo, *versus* 42% para aqueles submetidos ao tempo de levanta e anda apenas.

Tempo de levanta e anda – manual

O método de avaliação é o mesmo do timed up&go. Cronometre o tempo necessário para o indivíduo levantar, ir, girar, voltar e sentar, levando um copo cheio de água numa das mãos.

A diferença entre o TUG manual e o TUG simples, se for > 4,5 segundos, indica risco de queda.

Andar enquanto fala (*walking while talking [WWT]*)

É uma variante do TUG cognitivo na qual se avalia o caminhar confortavelmente (andar natural) por 6 metros – excluindo a fase sentar/levantar – e que também possui valores de referência. Apenas andar em > 18 s: risco de queda. Andar verbalizando a sequência das letras do alfabeto em > 20 s: risco de queda. Andar dizendo cada letra do alfabeto em > 33 s: risco de queda (Schwenk M, Zieschang T, Oster P, Hauer K. Dual-task performances can be improved in patients with dementia: a randomized controlled trial. *Neurology* 2010; 74: 1961–8).

Teste de Fukuda

Acessa a estabilidade durante o início do movimento da marcha e é facilmente administrado e quantificado. Não é um teste específico para disfunção vestibular nem deve ser considerado isoladamente.

Teste: com o paciente de olhos fechados e braços estendidos anteriormente a 90°, solicite que marche (elevando um joelho de cada vez) sem sair do lugar. O examinador se coloca atrás do examinando e conta até 50 (a cada número um membro inferior é elevado).

Alteração: na disfunção vestibular unilateral o teste é considerado positivo quando, ao tentar marchar no mesmo lugar, o paciente gira > 45° para o lado comprometido, além de adiantar-se por mais de 1 metro.

No que se refere ao exame da marcha e da estática, obviamente não há necessidade de se aplicarem todos os testes mencionados, embora os mesmos sejam facilmente aplicáveis em qualquer sala de exame ou no domicílio dos pacientes utilizando material de fácil acesso.

AMPLITUDE DE MOVIMENTO ATIVO

Nesta fase, quase sempre desprezada no EN e sobrepassada pelo exame da força muscular, é que, pela primeira vez, vamos objetivamente ter ideia do grau de liberdade e amplitude (arco de movimento) com que o paciente realiza os movimentos ativos ou voluntários. Solicitamos que mobilize de modo ordenado e ativo os diversos segmentos articulados. Grandes e pequenas articulações, axiais e apendiculares. Tais movimentos devem ser realizados com velocidades diferentes. Observe – e anote – o desempenho articular no que diz respeito a: capacidade (energia), velocidade e amplitude. Este item do exame não costuma demorar mais do que 2 minutos, se tanto. Ao detectar bradicinesia segmentar, lembre-se de que esta lentificação pode ser o primeiro e único sinal de paresia leve de origem central, piramidal ou extrapiramidal e que, eventualmente, não se acompanha de redução na energia do movimento, podendo, portanto, resultar em pseudoataxia.

A redução na velocidade do movimento pode ser fator crucial no comprometimento das atividades de

vida diária, como, por exemplo, para aquelas pessoas que trabalham executando movimentos finos e rápidos, ou seja, alfaiates, costureiras ou mesmo pianistas. Aparentemente, tal lentificação, sem concomitante redução da energia, não altera as respostas dos reflexos profundos ou miotáticos. Questione sobre a existência de contraturas ou anquilose. A excursão do movimento vai até o limite fisiológico? A presença de mobilidade articular excepcionalmente ampla por vezes reflete considerável diminuição do tônus muscular.

Diferencie a plegia (ou paresia) da impotência funcional, uma vez que a última reflete disfunção de causa não neurológica, como, por exemplo, déficits motores secundários aos processos degenerativos articulares que promovam dor no segmento afetado ou, então, queimadura com retração dos tecidos envolvidos.

Classificação dos déficits motores

Monoplegia: paralisia de um dos membros.

Hemiplegia: paralisia de um dos membros corpóreos.

Hemiplegia alterna: paralisia de um ou mais nervos cranianos associado à hemiplegia contralateral.

Hemiplegia cruzada: paralisia concomitante de um dos membros superiores e de outro inferior contralateral.

Diplegia: paralisia de segmentos simétricos, podendo afetar a face, os membros superiores ou os membros inferiores.

Paraplegia: convencionou-se que tal expressão seria utilizada para denominar a paralisia de ambos os membros inferiores, porém, etimologicamente, não seria incorreto utilizar tal expressão referindo-se à paralisia de outros segmentos paralelos, como, por exemplo, os membros superiores ou as hemifaces.

Triplegia: paralisia de três membros quaisquer, habitualmente transição para tetraplegia.

Tetraplegia: Paralisia dos quatro membros, podendo envolver a face.

Força muscular

A avaliação da força se dá pela análise da capacidade do paciente movimentar voluntariamente o sistema osteoarticular por meio de seus músculos. O exame da força visa avaliar principalmente a contração muscular voluntária, ou ativa, e não a contração reflexa. Tal avaliação pode ser realizada de duas maneiras. Ou o paciente fixa determinado segmento e o examinador tenta movê-lo ou, alternativamente, o examinando tenta movimentar determinado segmento contra a resistência do examinador. Diversos fatores podem interferir no exame da força muscular. Fadiga, doenças sistêmicas, não compreensão do que se está solicitando ou simplesmente a falta de cooperação com o teste. Todos estes fatores, e mais alguns outros, podem passar a falsa impressão de fraqueza. A experiência do examinador – após muitos exames – contribui sobremaneira para diminuir a chance de enganos e aumenta o índice de acertos, principalmente quando a fraqueza é menos expressiva. A avaliação da força ([Quadro 4.1](#)) é quase sempre comparativa com a força do examinador. Por isso sempre é necessário cuidado e bom senso se é uma criança que está sendo avaliada ou quando examinando e examinador são de sexos opostos. Eventualmente, quando se torna necessária avaliação quantitativa da força muscular, podemos recorrer aos dinamômetros, ergômetros e miômetros.

Quadro 4.1 Medical Research Council (MRC)

0. Ausência de força. Nenhuma contração.
1. Abalo muscular sem movimento articular efetivo.
2. Move a articulação se a gravidade é eliminada.
3. Vence a gravidade.
4. Vence pequena resistência.
4. 4 Vence resistência moderada e gravidade.
- 4+. Vence resistência forte e gravidade.
5. força normal

Existem diversas escalas de força, e uma das mais utilizadas é a do *Medical Research Council*.

Observe se o paciente eleva seus segmentos corporais nos planos verticais (força grau 3); se só o faz em planos horizontais (grau 2); se testado no plano horizontal não houver movimento efetivo, mas somente a contração muscular (grau 1); e se nem isso (grau zero).

Sugere-se o seguinte roteiro mínimo para o exame contra a resistência:

- segmento cefálico – flexão, extensão, flexão lateral e rotação do pescoço;
- segmento braquial – abdução e adução do ombro, flexão e extensão do antebraço, flexão e extensão do punho, preensão palmar e abdução dos dedos;
- segmento crural – flexão e extensão da coxa, da perna, do pé e do hálux.

Ambos os dimídios devem ser testados, e a observação de déficits pode suscitar a necessidade de exame de outros grupamentos musculares.

O parâmetro mais objetivo no exame da força é a comparação entre os dimídios, como, por exemplo, avaliar a força do membro superior comprometido tomando como base o homólogo saudável. Vale, portanto, a regra geral de que a assimetria sugere enfermidade e a simetria, normalidade. Além disso, compare a força dos segmentos proximais *versus* distais e superiores *versus* proximais.

Tradicionalmente as chamadas “manobras deficitárias” são recursos válidos quando o exame da força por confrontação suscita dúvidas quanto à existência ou não de fraqueza muscular.

Manobra de Mingazzinni (membros superiores [MMSS])

Teste: paciente de olhos fechados estende os braços para frente e assim os mantém por cerca de 30 segundos. O membro parético, devido principalmente à fraqueza proximal, derreará aos poucos. Na mesma posição, mas com as palmas voltadas para cima, observe o sinal da pronação no segmento parético (sinal de Barré).

Manobra de Raimiste (MMSS)

Teste: em decúbito dorsal, braços apoiados no leito e antebraços fletidos a 90°. Palmas voltadas uma para outra sem se encostarem. Manter-se assim por cerca de 30 segundos. Decorrente da fraqueza de predomínio distal, no lado parético ocorrerá gradual derreamento, primeiro dos dedos, seguido por mão e antebraço.

Manobra de Mingazzinni (membros inferiores [MMII])

Teste: em decúbito dorsal, olhos fechados e com as pernas em posição 90/90 (posição ginecológica).

Manter-se assim por cerca de 30 segundos. Ocorrerá derreamento gradual da perna parética.

Prova de Barré (MMII)

Teste: em decúbito ventral com as pernas flexionadas a 45°, manter-se assim por cerca de 30 segundos. Ocorrerá derreamento da perna parética.

Prova da queda do membro inferior em abdução

Descrita por Wilson Sanvito, em 1972, trata-se de manobra simples de beira de leito, mas com grande valor informativo quanto à possibilidade de paresia do membro inferior (Sanvito LW. Propedêutica neurológica básica. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006).

Teste: com o paciente em decúbito dorsal, sustentamos suas pernas fletidas sobre as coxas, estando estas em ângulo reto com o tronco, mantendo-se seus joelhos unidos e com apoio plantar bilateral sobre o leito. Após soltarmos os joelhos, em caso de déficit motor, um dos membros cai em abdução, podendo ser de maneira progressiva ou imediata, na dependência do grau de fraqueza. Diferente das manobras descritas pelo francês Jean Alexandre Barré e pelo italiano Giovanni Mingazzinni, que também objetivam detectar déficit motor crural, a prova em questão pode ser empregada tanto no paciente em vigília como naquele em coma.

Déficit motor sutil (DMS)

Embora já existissem testes asilares visando avaliar déficits motores leves como o sinal da pronação (Barré) e o sinal dos interósseos (A. Souques), o conceito de DMS só foi delineado mais recentemente.

DMS, por definição, é aquele que promove mínima redução da força muscular, não aparente ao próprio paciente, familiares ou pessoas do convívio próximo, mas que se manifesta com um leve grau de dificuldade nas atividades de rotina (Weaver DF. A clinical examination technique for mild upper motor neuron paresis of the arm. Neurology 2000; 54: 531–2). Trata-se da expressão mais tênue de um déficit motor.

Sinal da pronação

Descrito por Barré, é um dos sinais mais flagrantes de DMS.

Teste: paciente de pé ou sentado, com os olhos fechados e braços estendidos para frente com as palmas voltadas para cima. Observe se consegue manter a posição por pelo menos 30 segundos.

O teste é positivo quando houver pronação da mão, podendo haver concomitante flexão do cotovelo e abaixamento do membro no lado afetado ([Figura 4.7](#)). Pode haver concomitante desvio pronador de graus variáveis. É necessária atenção, uma vez que ligeira pronação sem desvio descendente do braço dominante não é necessariamente um resultado positivo de DMS.



FIGURA 4.7 Sinal da pronação positivo à esquerda.

Sinal do quinto dedo

Descrito por Alter, em 1973, é também um dos sinais mais sensíveis de DMS (Alter M. The quinti digiti sign of mild hemiparesis. Neurology 1973; 23: 503–5).

Teste: solicita-se ao paciente que, de olhos fechados, estenda os braços e os dedos para frente com as palmas voltadas para baixo. O sinal é positivo quando o quinto dedo abduzir, separando-se dos demais ([Figura 4.8](#)).



FIGURA 4.8 Sinal do quinto dedo à direita.

Eventualmente o quinto dedo se afasta bilateralmente. Nesta circunstância, com o paciente ainda com seus braços estendidos e de olhos fechados, aproxime delicadamente o quinto dedo, de cada lado, dos demais e solte-os. Do lado com DMS o quinto dedo voltará a se afastar. Caso os dois se afastem, o teste perde o valor de localização.

Sinal do rolamento dos dedos

Descrito por Taro Yamamoto em 1995, nesta manobra o paciente é instruído a rolar os dedos indicadores, um sobre o outro (e somente estes), estando ambos estendidos lado a lado, em frente ao tronco, distantes aproximadamente 5 cm um do outro, com cada ponta dirigida para a articulação metacarpofalangiana oposta. Os demais dedos permanecem fletidos, assim como os cotovelos, que se mantêm fixos ao lado do corpo. O teste é positivo quando ocorre assimetria dos movimentos rotatórios em um dos lados e orbita o lado parético (Yamamoto T. Forearm-rolling test [Correspondence]. *Neurology* 1995; 45(12): 2299.)

Sinal do rolamento do quinto dedo

O trato corticoespinal produz potenciais de ação pós-sinápticos excitatórios que são utilizados predominantemente para o controle dos movimentos finos das extremidades. O quinto dedo é particularmente útil na detecção de hemiparesias leves, pois possui menor representação cortical que os demais dedos. Assim, pode-se conjecturar que, se uma discreta lesão do trato piramidal provocar déficit sutil atingindo o membro superior, este será mais evidente onde o suporte neuronal for menor.

Portanto a lesão comprometeria mais significativamente fibras motoras destinadas ao quinto dedo (Davidoff RA. The pyramidal tract. Neurology 1990; 40: 332–9). Considerando estes aspectos, e com o intuito de demonstrar precocemente DMS envolvendo um dos membros superiores, foi idealizada a pesquisa do Sinal do rolamento do quinto dedo (SRQD) (Maranhão ET, Maranhão-Filho PA, Lima MA, Vincent MB. Can clinical tests detect early signs of monohemispheric brain tumors? Journal of Neurologic Physical Therapy 2010; 34: 145–9).

Teste: a posição adotada e a resposta esperada são semelhantes às do SRD, exceto que agora é o quinto dedo o estendido e o que deve girar (primeiro num sentido, depois no outro) em torno do seu homólogo, mantendo-se os demais dedos fletidos. Facilita ao paciente o ato de girar apenas o quinto dedo se fixar os indicadores e os polegares de ambas as mãos uns contra os outros ([Figura 4.9](#)).

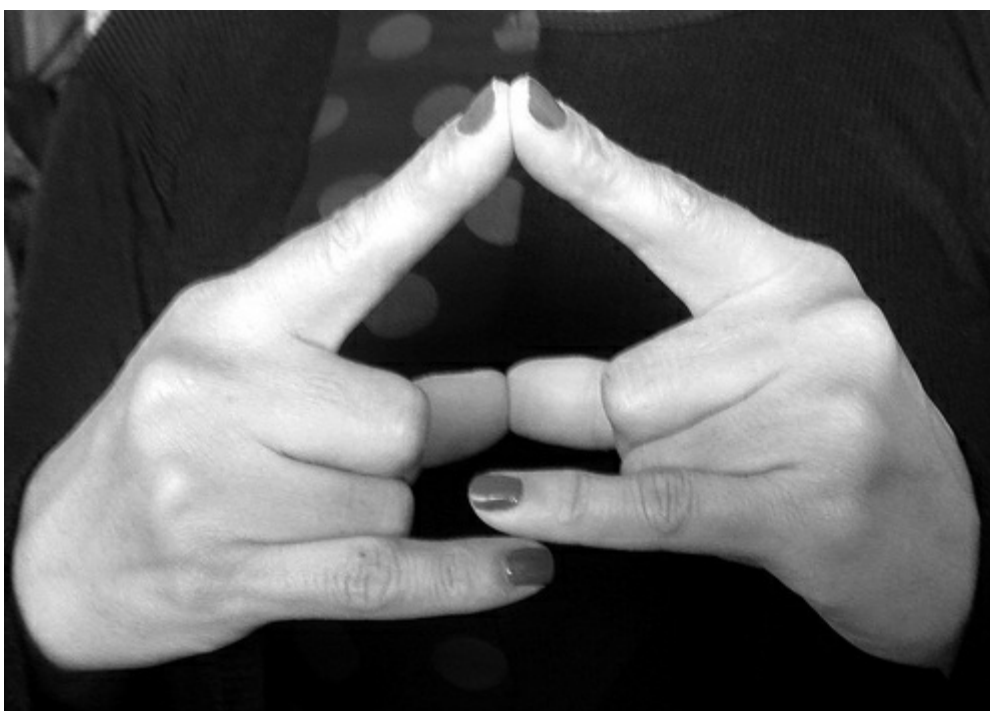


FIGURA 4.9 Posição mais adequada para pesquisa do sinal do rolamento do quinto dedo. Com os indicadores e os polegares fixos, gire o quinto dedo um sobre o outro.

Teste de rolamento da moeda (TRM)

Fácil de ser aplicado, porém pouco utilizado em nosso meio.

Teste: solicita-se ao paciente que gire uma moeda de 25 centavos em sequência entre os dedos polegar, indicador e médio. Este teste afere não somente a destreza (habilidade de realizar movimento fino), mas também a velocidade do processamento psicomotor, já tendo apresentado 0,80 de sensibilidade e 0,62 de especificidade quando executado pela mão dominante. Considerar um *cut-score* de 13 ou menos rotações de 180° no tempo de 10 segundos. Tem-se que levar em conta o maior número de rotações no lado dominante (Hill BD, Barkermeyer CA, Jones GN, *et al.* Validation of coin rotation test. The Neurologist 2010; 16: 249–53).

TONO MUSCULAR

Define-se como tono ou tônus muscular o estado de tensão permanente dos músculos esqueléticos mesmo em completo repouso e relaxamento, fenômeno essencialmente reflexo e variável, cuja missão fundamental é o ajuste das posturas locais e da atividade geral.

Todo músculo em conexão com o sistema nervoso apresenta tono constante. É a resistência reflexa que se opõe invariavelmente à distensão dos músculos, maior nos músculos extensores. Só se consegue obter a abolição completa do tono muscular a partir da secção completa das raízes sensitivas (posteriores) ou das raízes motoras (anteriores), ou, em outras palavras, pela desnervação muscular.

CONSIDERAÇÕES NEUROFISIOLÓGICAS

Todos os músculos contêm um grande número de complexos receptores encapsulados cuja função é controlar o tamanho e o grau de tensão das fibras musculares. Esses receptores originam-se de fibras musculares modificadas denominadas fibras intrafusais ou fusos de Kühne. Estas fibras transformadas ligam-se entre si e são divididas em dois subtipos: fibras com “núcleo em bolsa”, com grande número de núcleos na porção central da área receptora, e fibras com “núcleo em cadeia”, menores e mais finas. As fibras sensitivas originadas na porção central ou receptora (fibras Ia e II) são estimuladas pelo estiramento iniciado do músculo como um todo a partir de sua extremidade. As fibras tipo Ia, com 17 micrômetros de comprimento e velocidade de condução rápida (70 a 120 m/s), por serem ricamente mielinizadas, formam as *terminações anuloespirais* ou primárias e carregam informações oriundas tanto das fibras musculares em bolsa, como das fibras com núcleos em cadeia.

As fibras musculares extrafusais (inervadas pelos “calibrosos” motoneurônios alfa) são de tamanho definido quando em repouso. O organismo tenta permanentemente manter este tamanho constante. Assim que o músculo é estirado, as terminações intrafusais imediatamente respondem ao alongamento com potenciais de ação transmitidos pelas fibras sensitivas aos motoneurônios da medula espinal, e daí o impulso é transmitido às fibras musculares extrafusais por intermédio dos grossos neurônios alfa. Logo após a contração, o músculo tem seu tamanho original restaurado.

Se os receptores musculares são estendidos lentamente, a resposta dos receptores fusais é *estática* (receptores intrafusais com núcleos em cadeia). Se o estiramento for rápido, sua resposta é forte, *dinâmica* (receptores intrafusais em bolsa).

O tono muscular é fácil de ser examinado e difícil de ser avaliado, pois se trata de matéria de julgamento e que somente é aprendida por exames repetidos. Quando o avaliamos, a experiência prévia contribui sobremaneira não somente no exame propriamente como na interpretação do estado emocional e de relaxamento do paciente. O paciente tenso ou apreensivo pode apresentar resistência voluntária ou involuntária ao movimento passivo, o que pode perfeitamente simular aumento do tono. Examina-se o tônus muscular estando o paciente preferencialmente em decúbito dorsal e o mais tranquilo possível. A conversa informal sobre assuntos irrelevantes ou temas sem grande importância, a respeito do próprio paciente, contribui para obter-se relaxamento adequado. A pesquisa do tônus muscular envolve três itens básicos:

- a) inspeção;
- b) palpação muscular;
- c) mobilização passiva.

Algumas manobras especiais podem ser realizadas com o paciente na posição ortostática.

Inspeção

A avaliação do tônus se inicia pela observação da postura do paciente.

A observação das características dos movimentos espontâneos das extremidades e as anormalidades da postura ou da posição dos membros podem indicar alteração do tônus muscular. Na inspeção do paciente na posição de pé, observa-se inicialmente sua postura. Um dos sinais mais evidentes de diminuição do tônus muscular nos membros inferiores é representado pela curvatura para trás da articulação dos joelhos ou *genu recurvatum*.

Com o paciente sentado, e colocando os antebraços apoiados sobre uma mesa, com as mãos pendentes, observa-se que a mão com o tônus diminuído “cai” (sinal da mão em gota). Este sinal também pode ser evidenciado nos pés (sinal dos pés em gotas) quando os mesmos ficam suspensos, como quando sentamos em cadeiras de assento elevado e sem apoio plantar. Nos indivíduos deitados, o “aplastamento” muscular no leito firme, ou sua aparência roliça, é também sinal indicativo de diminuição do tônus.

O aumento do tônus, ou hipertonia muscular, pode expressar-se pelo relevo proeminente das massas musculares, com sua definição superficial bem delimitada. Porém o diagnóstico visual, realizado pela simples inspeção, pode eventualmente ser difícil, uma vez que, no indivíduo eutônico ou atlético, observa-se também boa definição da massa muscular superficial, sem que isso signifique doença.

Palpação

O exame da palpação deve ser realizado com o paciente deitado e o mais relaxado possível. Nesta manobra tenta-se caracterizar: a consistência da massa muscular, a elasticidade passiva e o turgor principalmente, mas não apenas, dos grupos musculares apendiculares. Nos indivíduos hipotônicos, os músculos habitualmente se apresentam flácidos e amolecidos; nos hipertônicos a consistência é aumentada; e nos eutônicos, caracteristicamente, os músculos têm consistência elástica.

Segundo Sherrington, o tônus é a posição. Portanto a palpação dos músculos deve ser feita em posições diferentes, pois, sem dúvida alguma, cada postura irá ocasionar uma distribuição especial do tônus muscular.

Mobilização Passiva

Esta é a fase mais importante da avaliação do tônus muscular, pois afere a resistência dos músculos à manipulação passiva quando os mesmos estão relaxados e sem o controle voluntário. Realizam-se, então, movimentos alternados de flexão e extensão nos diversos segmentos articulados. De modo geral, examina-se a mobilidade passiva das articulações do pescoço, ombros, cotovelos, punhos, quadril, joelhos e tornozelos, imprimindo-se diferentes velocidades, em diferentes direções e em posições distintas. Normalmente, nenhuma resistência deve ser encontrada. Atenção especial deve ser dada quando os movimentos produzirem dor, pois esta pode originar forte resistência, em parte voluntária e em parte reflexa, contra os movimentos passivos.

ALTERAÇÕES DO TONO MUSCULAR

As alterações do tônus podem ocorrer na presença de doenças que envolvam **qualquer porção** do sistema motor. Condições patológicas podem causar tanto diminuição como aumento do tônus muscular. À redução dá-se o nome de hipotonia, e ao aumento patológico, hipertonia.

A hipotonia pode ter como causa alteração constitucional (hipotonia dos contorcionistas) ou ser devida ao comprometimento do sistema nervoso periférico, desde as colunas anteriores da medula (neuronopatia motora, poliomielite), passando pelos nervos periféricos (neuropatias sensitivas, motoras ou mistas), indo até o músculo (miopatia congênita), ou pelo comprometimento das vias proprioceptivas (*tabes dorsalis*), podendo ocorrer também em casos de lesões que comprometam o cerebelo (atrofias cerebelares) e gânglios basais (coreia mole).

A hipertonia muscular ocorre em virtude da ausência do controle exercido pelas vias piramidal e extrapiramidal, sobre as colunas anteriores da medula, mais precisamente sobre os corpos dos neurônios motores, com consequente alteração do equilíbrio das fibras motoras alfa e gama. E pode expressar-se basicamente de duas formas: o tono elástico, quando a disfunção é da via piramidal, e o tono rígido, quando a lesão envolve o sistema extrapiramidal.

Na hipertonia elástica, caracteristicamente, exagera-se no movimento ativo e abranda-se no repouso. À mobilidade passiva, oferece grau variável de resistência inicial, com facilitação posterior, tal e qual a abertura da lâmina de um canivete (sinal do canivete). Este tipo de hipertonia afeta principalmente os músculos distais dos quatro membros e, destes, os menos paralisados. Predomina nos músculos flexores dos membros superiores e nos extensores dos membros inferiores. E quase sempre está acompanhada de exaltação dos reflexos miotáticos.

A rigidez, por sua vez, habitualmente cede com os movimentos ativos e exacerba-se com o repouso. Afeta sobretudo os músculos proximais e, por igual, tanto os agonistas quanto os antagonistas, sejam eles flexores ou extensores. Pode-se expressar de duas formas semióticas: como o “sinal da roda dentada”, que intercala resistência e facilitação quando da realização do movimento passivo (sinal de Negro), ou como o “sinal do cano de chumbo”, que evidencia contínua resistência quando realizamos o mesmo movimento passivo. Eventualmente, para facilitar o surgimento do sinal da roda dentada, enquanto realizamos movimentos passivos de um lado, solicitamos ao paciente que efetue o mesmo movimento ativamente com o membro homólogo, ou que simplesmente feche firmemente a mão do lado oposto ao examinado (sinal de Fromant). Na rigidez, os reflexos profundos costumam ser normais ou levemente exaltados.

Hipertonia

A hipertonia pode ser caracterizada clinicamente conforme o [Quadro 4.2](#).

Quadro 4.2 Classificação da hipertonia

Espástica ou elástica	Sinal do canivete	Lesão piramidal
Rígida ou plástica	Sinal da roda dentada Sinal do cano de chumbo	Lesão extrapiramidal

Ainda como testes pertinentes podemos utilizar duas manobras clássicas:

1. estando o paciente na posição bípede e seguro pelos ombros, ele é sacudido de forma alternada, para frente e para trás, um dos ombros de cada vez. Observa-se, então, a amplitude dos movimentos dos membros superiores. Será grande nos casos de hipotonicidade e bastante contida nos caso de hipertonia (manobra polichinelo);
2. com o paciente em decúbito dorsal, o examinador segura com as duas mãos o músculo quadríceps e imprime ao mesmo movimento de vaivém ou de rolamento, observando a amplitude do movimento

que foi imposta ao pé (manobra do rolamento). Nos casos de hipotonia grave, o movimento do pé chega a atingir a superfície do leito com suas bordas laterais. Nos casos de hipertonia, o mesmo mobiliza-se como um bloco rígido.

Em certos casos de lesões pré-frontais, uma reação muscular especial de resistência variável ao movimento passivo ocorre quando o paciente torna-se incapaz de relaxar um grupo de músculos quando solicitado. Ao realizar-se o estiramento muscular passivo, a inabilidade em cooperar interfere no aumento progressivo do grau de resistência. Este fenômeno denomina-se de *gegenhalten*, resistência oposicional ou rigidez paratônica.

Na avaliação do tono, além de inspeção, palpação e motilidade passiva, também é útil o teste de contração idiomuscular ou irritabilidade miotática, que se promove por meio da percussão do músculo propriamente. Quando este tipo de estímulo é realizado na polpa de um músculo normal, produz-se uma contração localizada, que, na maioria das vezes, de tão leve, passa despercebida. Nos casos de doenças atroficas, como na caquexia e na emaciação, assim como em muitas doenças do neurônio motor inferior, a irritabilidade miotática encontra-se aumentada. A estimulação mecânica pode promover, então, o aparecimento de miofasciculações.

COORDENAÇÃO

Taxia significa coordenação. Ataxia (do grego *desordem*), incoordenação ou perda na acurácia do movimento, desde que não seja decorrente da fraqueza muscular; tono anormal ou movimento involuntário.

Coordenação motora é, portanto, a capacidade da utilização normal de fatores motores e sensitivos sinérgicos no desempenho de determinado movimento. A taxis aperfeiçoa-se de duas maneiras: à medida que o indivíduo evolui no tempo – fisiologicamente amadurece – e com a repetição frequente do ato motor.

A capacidade na execução de qualquer movimento, especialmente os complexos, envolve a ação coordenada de muitos grupos musculares. Músculos agonistas, antagonistas, sinergistas e fixadores. Os agonistas contraem-se para realizar o movimento; os antagonistas relaxam ou modificam seu tono para facilitar a ação dos primeiros; os sinergistas reforçam o movimento; os músculos fixadores evitam desvios desnecessários e mantêm a postura adequada do segmento. O cerebelo (pequeno cérebro) é a estrutura responsável pela sinergia e o centro da coordenação dos movimentos. Sua responsabilidade é tal que, quando lesado, os movimentos ativos podem estar gravemente afetados, mesmo não havendo comprometimento da força muscular.

Doenças em outras estruturas do sistema nervoso também podem causar defeitos da coordenação, como lesões dos nervos periféricos sensitivos, das colunas posteriores da medula espinal, das vias ascendentes proprioceptivas no tronco cerebral e dos lobos parietais. O labirinto e o aparato vestibular mantêm íntima relação com o cerebelo e também são fundamentais no controle do equilíbrio. A conexão entre o córtex motor e o cerebelo – circuito corticopontocerebelar – representa importante via no controle motor. O córtex motor de um hemisfério cerebral está conectado com o hemisfério cerebelar oposto.

Ocasionalmente, é difícil diferenciar semiologicamente sinais oriundos do sistema vestibular alterado daqueles promovidos por disfunção cerebelar. Assim como, por vezes, torna-se difícil distinguir sintomas causados por lesão do córtex frontal em determinado lado daqueles provocados por alteração do hemisfério cerebelar contralateral.

Lesões das vias ascendentes proprioceptivas, quando na sua passagem pelo tronco cerebral (bulbo, ponte e mesencéfalo), frequentemente causam alterações na coordenação. Na verdade, alterações na coordenação podem surgir em decorrência de disfunções em diversas estruturas no tronco cerebral,

como as vias proprioceptivas (incluindo-se as espinocerebelares), os núcleos vestibulares e suas conexões, as fibras corticopontocerebelares, ou nos pedúnculos cerebelares. Nestes casos, a associação a outras disfunções, tanto sensitivas quanto motoras, frequentemente encontra-se presente.

Nos testes de coordenação recorreremos às provas da função cerebelar, que envolvem os membros superiores e inferiores, assim como o tronco. As principais manifestações da disfunção cerebelar referem-se às alterações dos movimentos ativos e do tono muscular.

CONSIDERAÇÕES ANATOMOFUNCIONAIS

O **arquicerebelo**, ou vestibulo-cerebelo, representa a porção mais antiga do órgão e compreende os flóculos e o nódulo do vérmis* – lóbulo floclonodular – com suas conexões predominantemente vestibulares. O cerebelo atua como um centro coordenador para manutenção do equilíbrio e tono muscular como parte de um complexo sistema de feedback.

Ao **arquicerebelo** atribui-se principalmente a função de conservação do equilíbrio e da posição da cabeça no espaço.

Lesão *nodular* abole reações aos testes calóricos e rotacionais da função vestibular.

Lesão ou estirpação do lobo floclonodular resulta em alteração do equilíbrio, além de instabilidade na postura (astasia) e na marcha (abasia). A ataxia não se agrava quando os olhos estão fechados, em contraste com a ataxia provocada por lesões nas colunas posteriores da medula.

O **paleocerebelo** ou **espinocerebelo** compreende o lobo anterior, a pirâmide e a úvula cerebelar, os quais recebem todas as fibras espinocerebelares. As vias aferentes (espinocerebelares) conduzem as sensações proprioceptivas inconscientes e são constituídas pelos dois fascículos cerebelares: direto ou posterior (Flechsig) e cruzado ou anterior (Gowers). Ambos terminam na sua maior parte, no lóbulo central, com as fibras procedentes dos membros inferiores, e no cume, com as fibras oriundas dos membros superiores. A via eferente do circuito, depois de realizar conexão nos núcleos globoso e emboliforme, cruza a linha média e alcança a porção magna celular do núcleo rubro – a mais antiga – para formar finalmente o fascículo rubroespinal cruzado, que irá se conectar com o neurônio motor periférico. Parte das fibras eferentes sai dos núcleos globoso e emboliforme e ascende diretamente ao núcleo central mediano do tálamo, e daí aos núcleos caudado e putâmen (*striatum*), influenciando, assim, o sistema extrapiramidal. Os impulsos eferentes do paleocerebelo modulam a atividade da musculatura antigravitária e proveem a intensidade do tono muscular, necessária à manutenção do equilíbrio enquanto no ortostatismo e no movimento.

O **neocerebelo** ou **pontocerebelo** compreende a maior e filogeneticamente mais recente porção do cerebelo. Composto por parte dos hemisférios cerebelares e lobo ansoparamesial, recebe as fibras pontinas (fibras frontopontocerebelares). É a porção do órgão responsável pela regulação dos movimentos voluntários. Sua extirpação provoca ataxia e hipotonia das extremidades do mesmo lado.

O neocerebelo recebe impulsos aferentes indiretos, oriundos de extensas áreas do córtex cerebral, particularmente áreas motoras 4 e 6 de Brodmann, via feixe corticopontocerebelar. Recebe também um grande contingente de fibras aferentes das olivas inferiores – trato olivocerebelar –, que, por sua vez, recebe impulsos dos núcleos rubros via trato tegmental central.

O cerebelo recebe informações de cada movimento planejado e modifica e corrige por

inibição todo impulso motor piramidal e extrapiramidal por intermédio da via dentatotalamocortical, que finda onde o impulso motor se inicia.

* Avicena cunhou a denominação vérmis devido à sua configuração em forma de minhoca.

TESTES DE COORDENAÇÃO

Prova dedo–nariz e dedo–orelha: pode ser realizada com o paciente em pé, sentado ou deitado. Solicita-se ao paciente que, com a ponta do dedo indicador, toque a ponta do seu nariz ou o lóbulo da orelha do outro lado. Solicita-se que realize a prova com velocidade lenta e depois rápida, primeiro com os olhos abertos e depois com os olhos fechados. Com esta manobra põe-se de manifesto a ataxia, seja ela cerebelar, radicular ou cordonal posterior, na qual a contração e a descontração dos músculos que entram em jogo no movimento não se realizam nas condições normais de tempo⁵. Há o comprometimento tanto das contrações musculares voluntárias como das contrações reflexas.

Segundo Babinski, com esta manobra consegue-se diferenciar o paciente com disfunção cerebelar daquele com alteração das vias cordonais posteriores. O paciente cerebelar ultrapassa o objetivo, apresentando, assim, *hipermetria*, que não se acentua com o fechar dos olhos. No paciente com disfunção cordonal posterior, o defeito em atingir o alvo é variável, podendo não chegar ao objetivo, decompondo o movimento. Neste último caso, esta *dismetria* aumenta suprimindo-se o controle visual. Se a prova é realizada com rapidez, sobressai a hipermetria; se, por outro lado, é executada mais lentamente, tornam-se mais evidentes o tremor e a decomposição dos movimentos.

O *tremor* surge quando os músculos entram em contração, com sacudidas que fracionam o movimento, dando a impressão de uma sucessão irregular de contrações musculares que cedem com o repouso. Mais do que um tremor, trata-se de uma descontinuidade no movimento. O **sinal do esgrimista** de Garcin, que se põe manifesto quando da oposição de um ou de ambos os dedos indicadores, promove o aparecimento de abalos incessantes em todos os planos, principalmente o vertical. Quando o tremor é intenso, torna-se impossível que os dedos permaneçam em contato. Outro sinal característico do descontrole cerebelar é o denominado **gesto acompanhado** de Fromant. O movimento que o examinador tenta executar manobrando passivamente o membro do examinando não pode ser bem conduzido, sobretudo se este colabora com o gesto. Claramente, a mão do paciente, que o observador quer fazer escrever ou levar sobre o nariz, mostra-se desobediente, indisciplinada, e o observador sustenta e percebe as descargas oposicionistas que o mesmo tenta ir freando.

Afecções puras dos hemisférios cerebelares, principalmente dos núcleos denteados e seu sistema eferente, determinam as formas típicas de tremor cerebelar.

A *decomposição do movimento* no paciente cerebelar corresponde à incapacidade em levar a cabo simultaneamente os diversos movimentos que constituem um ato. O resultado é a assinergia, que corresponde a uma deficiência da interação entre os músculos antagonistas, sinergistas e fixadores.

A capacidade de realizar rapidamente movimentos alternados diminui e, também segundo Babinski, trata-se da *disdiadococinesia* ou *adiadococinesia*.

Prova calcanhar–joelho. Equivale às anteriores, sendo que relativa às extremidades inferiores. Com o paciente em decúbito dorsal, solicita-se que toque com o calcanhar exatamente no joelho do lado oposto. A manobra pode ser sensibilizada solicitando-se que, imediatamente depois de tocar o joelho, faça o calcanhar descer pela crista tibial. Segundo Miller Fisher, melhor que apenas tocar o

joelho com o calcanhar, a prova se torna mais afiada quando o paciente em decúbito dorsal tenta tocar várias vezes – e de leve – o calcanhar no joelho. Isso afere melhor seu controle sobre o movimento repetitivo, fino, e também contra a gravidade. Melhor ainda: mesmo que o alvo não seja o joelho, coloque um copo de plástico, com o fundo para cima, no chão ou no degrau de uma escada, e peça para o examinando tocar com a região plantar o fundo do copo, de leve, sem amassá-lo, sequencialmente e repetidas vezes. Faça o teste com um pé de cada vez. Comparando-se os dois, mesmo com a coordenação adequada, caso haja diferença de cinco ou mais batimentos em 10 segundos, considere a possibilidade de déficit motor sutil.

Prova da pronação dos membros superiores (André Thomas). O paciente mantém os membros superiores estendidos em frente a ele e se solicita que prone as mãos. A pronação é exagerada no lado da síndrome cerebelar.

Prova dos traços de linhas horizontais (Babinski). Traça-se, num papel em branco, uma linha vertical e solicita-se ao paciente que risque linhas horizontais, da esquerda para direita, e que terminem exatamente naquela vertical previamente traçada. O paciente cerebelar certamente a ultrapassará.

Prova de descida e parada dos braços: solicita-se ao paciente que eleve os braços até a posição vertical e então que os abaixe até a horizontal. No lado da síndrome cerebelar o braço descera mais.

Prova da preensão (André Thomas e Jumentíé). Ao tentar pegar algum objeto, um copo, por exemplo, promove abertura excessiva com afastamento dos dedos.

Prova dos movimentos alternados ou das Marionetes.⁶ Com o paciente sentado, solicita-se que coloque suas mãos espalmadas sobre as coxas e então que realize, de cada lado, independentemente e com aumento gradual de velocidade, movimentos alternados de pronação e supinação. A dificuldade na realização de movimentos alternados denomina-se *disdiadococinesia* e a incapacidade na sua realização, *adiadococinesia* (ambos os termos criados por Babinski).

Nesta prova deve-se sempre levar em conta o fato de que o movimento será realizado de modo mais adequado (coordenado) com o membro de preferência.

Manobra do rebote (G. Stewart e G. Holmes). Solicita-se ao paciente que gire a cabeça para o lado oposto e realize, com toda a força possível e contra a resistência do examinador, a flexão do antebraço sobre o braço. Em determinado momento solta-se o antebraço subitamente. Em um indivíduo normal entraria em ação imediatamente a contração antagonista do tríceps para frear o deslocamento da mão que rapidamente se dirige para golpear o ombro. Porém, nos pacientes cerebelares, esta contração pronta não aparece e sua mão choca-se de encontro ao ombro.

Prova de juntar os indicadores (Wartenberg). Quando se solicita ao paciente com síndrome hemisférica que junte os indicadores, pela ponta, na sua frente, ele o faz por fora da linha média, desviando-se até o lado afetado, o que denota claramente uma tendência à abdução da extremidade superior comprometida.

Provas clássicas de assinergia (Babinski). a) o tronco não segue os membros inferiores quando estes avançam na marcha; b) os joelhos não se fletem quando, estando na posição ortostática, o paciente se inclina para trás; c) estando o paciente em decúbito dorsal, ao tentar levantar-se, ocorre a flexão/elevação concomitante de tronco e coxas.

Alterações da palavra e da escrita. No paciente cerebelar, o discurso arrastado lembra muito o discurso do ébrio, evidenciado pelo prolongamento de uma sílaba antes de emitir a próxima: “cooomoo vaaa” em vez de “como vai”. O discurso silabado ou escandido apresenta um intervalo de tempo alargado entre a emissão de cada sílaba: “co...mo...vai...vo...cê” em vez de “como vai você”. Na palavra explosiva o paciente aumenta a entonação no final da palavra, como, por exemplo, ao pronunciar: Sebastião.

A escrita tende a ser macrográfica – ao contrário da doença parkinsoniana, que também pode ter

tremor, porém com escrita micrográfica.

As alterações dos movimentos oculares e dos reflexos profundos serão abordadas nas sessões sobre movimentos oculares e reflexos, respectivamente.

REFLEXOS

Considera-se a investigação dos reflexos⁷ uma das fases mais importantes do EN, e não é sem motivos que o examinador experiente deposita grande confiança nas respostas obtidas nesta parte do exame. A obtenção dos mesmos não depende tanto da atenção, cooperação ou da inteligência do paciente, como outras partes do exame. Os reflexos podem ser investigados em crianças, indivíduos confusos, torporosos ou mesmo inconscientes. É relativamente fácil a identificação de um reflexo anormal simulado.

Os reflexos de estiramento muscular têm função protetora, especialmente para postura e caminhar, além de fixar a posição das articulações e rapidamente contrapor a influência de qualquer agente externo e súbito que modifique a posição articular. Os músculos antigravitacionais reagem mais prontamente ao estiramento passivo.

A princípio, os reflexos podem ser categorizados em dois grandes grupos: reflexos musculares ou profundos e reflexos cutaneomucosos ou superficiais. Os reflexos musculares ou profundos, assim como os cutaneomucosos ou superficiais que envolvem os nervos cranianos, serão estudados nos respectivos capítulos.

Reflexos musculares ou profundos

Os reflexos musculares ou profundos (erroneamente denominados de reflexos osteotendinosos ou periosteos) são manifestações fásicas do reflexo miotático de tração. Tais reflexos são evidenciáveis por meio do exame clínico, essencialmente baseado na percussão tendinosa. São mais bem avaliados com a utilização de um martelo de percussão⁸, embora, até mesmo historicamente, não seja incorreta a utilização dos dedos do examinador para sua obtenção. A eficácia para sua obtenção depende basicamente do estímulo, que deve ser aplicado no ponto certo e com a velocidade adequada para desencadear um estiramento súbito dos receptores musculares aferentes de tração. Em condições normais, o limiar destes reflexos varia de uma pessoa para outra. Praticamente todos os músculos estriados esqueléticos podem ser estimulados por um estiramento rápido. Até mesmo no músculo diafragma já foi elicitado. Somente dos músculos oculares, ditos reflexos, não foram obtidos.

Ao se pesquisar determinado reflexo, deve-se tentar colocar o examinando o mais relaxado possível, porém mantendo o músculo alvo, ou o grupo muscular alvo, em um grau moderado de tensão passiva. Lembre-se de que a contração excessiva bloqueia o reflexo.

Os reflexos podem ser classificados como: abolidos, diminuídos, normais, vivos ou exaltados. Com finalidade prática, pode-se adotar uma gradação numérica simbólica como a que se segue: 0 = abolido; + = diminuído; ++ = normal; +++ = vivo; ++++ = exaltado. O reflexo exaltado habitualmente está associado ao clono. Na interpretação/observação clínica dos reflexos profundos, dois aspectos são fundamentais: a amplitude e a simetria das respostas.

Empregando-se a técnica adequada, toda assimetria das respostas é anormal. Por outro lado, nem toda simetria é normal, uma vez que os reflexos podem estar simetricamente alterados.

Tanto quanto possível, os reflexos de estiramento muscular devem ser denominados pelo mesmo nome dos músculos envolvidos na resposta, mais do que o local de estimulação ou o nervo responsável.

Com finalidade puramente didática, os reflexos profundos podem ser estudados da seguinte maneira: reflexos supridos pelos nervos cranianos, reflexos dos membros superiores, reflexos do tronco e reflexos das extremidades inferiores.

Reflexos de estiramento muscular das extremidades superiores

Reflexo bicipital. O braço deve estar relaxado, discretamente abduzido, com o antebraço a meio caminho entre a flexão e a extensão e levemente pronado. Esta posição é mais facilmente obtida quando o cotovelo do paciente repousa sobre a mão do examinador. Este então coloca a falange distal do polegar sobre o tendão do músculo bíceps e o percute com um martelo de reflexos. A resposta adequada deve ser a flexão do antebraço com discreta supinação. Nos casos de ampliação da zona de estimulação, o reflexo bicipital pode ser obtido ao se estimular áreas distantes como a clavícula. Quando muito exaltados, pode ser elicitado até mesmo pela percussão do olécrano ou da clavícula do lado oposto.

O suprimento sensitivo do reflexo bicipital é dado pelos nervos médios cervicais, e o suprimento motor do bíceps é fornecido pelo nervo musculocutâneo. O centro reflexo localiza-se entre o quinto e o sexto segmentos cervicais.

Reflexo tricipital. Com o braço colocado a meio caminho entre flexão e extensão, sustentado pelo examinador ou repousado nas coxas, percute-se o tendão do músculo tríceps, logo acima do olécrano. A resposta adequada consiste na extensão do antebraço. A inervação sensitiva e motora encontra-se sob a responsabilidade do nervo radial (C6 a C8).

A eventual percussão das vértebras cervicais inferiores ou dorsais altas, em alguns pacientes, facilita e propicia a observação comparativa simultânea da resposta tricipital. Utiliza-se a expressão “reflexo tricipital paradoxal” quando ocorre a flexão do antebraço – em vez da resposta extensora normal – após estímulo do tendão do músculo tríceps. Isso pode ocorrer quando o arco reflexo estiver danificado e a resposta reflexa, diminuída ou ausente. O estímulo pode provocar o estiramento dos músculos flexores sem que ocorra a oposição da ação reflexa do músculo tríceps. Trata-se de sinal de localização útil nos casos de lesão transversa envolvendo os segmentos cervicais C7–C8 e que não compromete os segmentos superiores C5 e C6 (p. ex.: mielites, radiculites e neurites).

Reflexo braquiorradial (reflexo supinador). A percussão do processo estilóide do rádio, estando o antebraço em semiflexão e levemente pronado, provoca a flexão com supinação do antebraço. No caso de exaltação pode ocorrer também a flexão do punho e dos dedos com adução do antebraço. O principal músculo envolvido é o baquiorradial innervado pelo radial com o centro reflexo localizado entre C5 e C6.

Denomina-se “inversão do reflexo radial” quando, na pesquisa do reflexo braquiorradial, ocorre a contração dos flexores da mão e dos dedos sem que haja flexão e supinação do antebraço. Isso ocorre no comprometimento da via piramidal com hiperatividade reflexa ou nos casos de lesões envolvendo o quíntosegmento cervical.

Reflexo flexor dos dedos. Existem diversas maneiras pelas quais podemos elicitare o reflexo flexor dos dedos. A partir do estiramento brusco do músculo flexor dos dedos obtém-se a resposta de flexão dos quatro dedos, assim como da falange distal do polegar. Esta resposta corresponde ao reflexo positivo. Mesmo havendo grande exaltação deste reflexo, isto por si só não representa lesão do tato piramidal. Todos os métodos de exame nada mais representam do que variações no modo de se obter o reflexo flexor dos dedos.

Métodos de percussão no ligamento transversal do carpo

Mantendo-se as mãos do examinando supinadas e apoiadas sobre suas coxas, ou relaxadas sobre a mão do examinador, percute-se com o martelo de reflexos o ligamento transversal carpiano. A resposta positiva consiste na flexão brusca da falange distal de todos os dedos. Pode ser doloroso nos pacientes com síndrome do túnel do carpo.

Método de Wartenberg

O paciente mantém suas mãos em repouso e semissupinadas sobre as coxas. O examinador percute, com um martelo de reflexos, sobre os seus próprios dedos, indicador e médio, que foram colocados sobre os quatro últimos dedos do examinando. A resposta positiva consiste na flexão dos quatro dedos e da falange distal do polegar.

Método de Hoffmann

O examinador sustenta a falange média do paciente entre o seu segundo e ^tterceiro dedos e estimula bruscamente a unha deste dedo com a unha do seu polegar. O movimento deve ser exercido deslizando o polegar sobre a unha do terceiro dedo do paciente de forma rápida, de modo que, ao final deste, haja uma súbita liberação da falange distal do paciente que escapa para sua posição inicial. A resposta positiva consiste na flexão da falange distal dos demais dedos. O sinal em questão deve ser considerado muito mais indicativo de hiper-reflexia do que propriamente disfunção da via piramidal.

Método de Trömner⁹

No paciente com a mão pronada, relaxada e com os dedos semifletidos, o examinador golpeia com a polpa digital do seu dedo médio a do dedo médio ou indicador do examinando. A resposta positiva consiste literalmente naquela obtida pelos outros métodos.

Reflexos de estiramento muscular do tronco

Reflexo abdominal profundo (RAP). Trata-se do reflexo de estiramento dos músculos abdominais que fisiologicamente deve relacionar-se, tal e qual o reflexo cutâneo abdominal (que será visto a seguir), com o mecanismo da postura ereta. Os músculos abdominais ocupam área maior do que qualquer outro músculo do corpo e, em decorrência disso, apresentam inúmeros pontos dos quais, a partir de um estímulo adequado, podemos distendê-los, obtendo assim o reflexo. Existem três pontos principais onde os músculos da parede abdominal podem ser ativados: a) na margem costal, na linha mamilar; b) na zona de inserção dos músculos abdominais na pelve, qual seja, na espinha ilíaca anterossuperior, na sínfise do púbis ou no ligamento inguinal e; c) sobre o próprio músculo.

O RAP é mais bem obtido quando percutimos a sínfise do púbis ou sobre o próprio músculo abdominal. A observação da resposta ao reflexo pode ser magnificada se realizarmos o estímulo percussivo diretamente numa régua colocada sobre o músculo abdominal e levemente pressionada para baixo (sinal da régua)¹⁰. Outro método prático e engenhoso de elicitar tal reflexo consiste em percutir sobre o dedo indicador do examinador, estando este colocado dentro da cicatriz umbilical do examinando, exercendo desta forma algum grau de tração para um dos lados.

A presença do RAP exaltado bilateralmente, na ausência de reflexo cutâneo abdominal, deve significar lesão da via piramidal abaixo de T6 e, nestes casos, a exaltação do RAP pode em muito preceder a abolição do reflexo cutaneoabdominal.

O centro do reflexo abdominal profundo abrange de T6 a T12 e, havendo concomitante contração dos músculos adutores das coxas, os segmentos de L2 a L4 também estarão envolvidos.

Nielsen (1941) demonstrou que o reflexo da musculatura abdominal pode ser obtido mediante golpes sobre um dedo introduzido no umbigo, previamente estirado para cima, para baixo ou para o lado. A resposta constitui-se na contração de parte da parede abdominal, no lado para o qual a cicatriz umbilical foi desviada.

Reflexos de estiramento muscular das extremidades inferiores

Reflexo patelar (reflexo do quadríceps). É grande o significado histórico deste reflexo, uma vez que foi o primeiro a ter ressaltada sua importância clínica¹¹. Deve ser examinado estando o paciente sentado ou em decúbito dorsal ou lateral, mas com a articulação do joelho fletida (de 102° a 150°). Caso o paciente esteja sentado, pode tanto cruzar uma perna sobre a outra como colocar os pés bem apoiados no solo. No caso de estar deitado, utilize a mão esquerda como alavanca sob o joelho a ser examinado, apoiando-a sobre a outra coxa do paciente. A resposta adequada caracteriza-se pela extensão da perna devido à contração do músculo quadríceps femoral em resposta ao estímulo brusco do tendão do quadríceps, imediatamente sob a patela. Quando o reflexo está exaltado, facilmente se observa concomitante contração dos músculos adutores da coxa, tanto homo quanto contralateral, além da ampliação flagrante da zona de estimulação. Em decorrência deste último aspecto, o reflexo passa a ser elicitado a partir de estímulos percussivos no músculo do quadríceps, em pontos cada vez mais afastados do tendão da patela.

Quando este reflexo estiver debilitado, o *ultimum moriens* dos elementos participantes do reflexo é a ausência de contração do vasto interno, músculo composto principalmente por fibras lentas, com valores infraliminares para os reflexos miotáticos. Lembre-se então de que o reflexo patelar só estará verdadeiramente abolido quando não houver contração nem mesmo do vasto interno. O centro do reflexo abrange os segmentos lombares L3 e L4.

Reflexo dos adutores das coxas. Tal reflexo pode ser observado acompanhando a resposta do reflexo patelar, pelo estímulo do púbis – resposta bilateral e simultânea – ou, então, obtida isoladamente por meio da percussão sobre o côndilo interno do fêmur, estando o paciente sentado ou em decúbito dorsal com as pernas fletidas e os pés apoiados na superfície da cama. Sem que necessariamente haja um processo patológico provocador de excitabilidade, a resposta pode-se apresentar homo ou contralateral, neste caso devido à transmissão do estímulo^Pela pelve (reflexo adutor cruzado). O centro do reflexo abrange de L2 a L4.

Os reflexos: semitendinoso e semimembranoso (L4 a S1); tensor da *fascia latae* (L4–S1); reflexo do bíceps crural (L4 a S2); glúteos (L5–S2); e o reflexo do tibial posterior (L5 a S2), todos de semiótica simples e obtidos a partir da percussão do tendão dos respectivos músculos. Têm pouco significado clínico e podem não estar presentes. Porém, quando presentes, a resposta deve ser sempre simétrica.

Métodos de reforço

Em alguns pacientes, manobras facilitadoras são necessárias no sentido de obter o grau de relaxamento muscular necessário, como, por exemplo, conversar sobre algum assunto a respeito do próprio paciente ou solicitá-lo a realizar determinado cálculo mentalmente. A manobra facilitadora mais conhecida é a **manobra de Jendrassik**, descrita por E. Jendrassik, em 1885, e que se caracteriza pela pesquisa do reflexo patelar enquanto o paciente traciona os dedos das mãos no sentido contrário, estando os mesmos presos e semifletidos. Outro método eficaz é solicitar ao paciente que contraia

levemente e em contrarresistência o grupo muscular a ser investigado (leve contração do quadríceps femoral contra a mão do examinador colocada de encontro à tibia, enquanto percute-se o tendão rotuliano). Outros métodos de facilitação da obtenção do reflexo patelar incluem: solicitar ao examinando que apreenda firmemente o braço do examinador; apertar a mão do examinador; suspender a respiração profunda e rapidamente (método de Krönig); tossir (método de Marcus); pressionar a coxa para baixo durante o exame (Jendrassik, Justman e Weatherby); na posição supina, pressionar os calcanhares firmemente contra a cama (método Falkner). Balaban recomenda a pressão do antepé contra a mão esquerda do examinador.

Reflexo aquileu (reflexo do tríceps sural). Com o pé colocado em ângulo reto, percute-se o tendão aquileu¹² e obtém-se a contração dos músculos gêmeos e sóleo e a consequente flexão plantar. Com o paciente sentado numa cadeira ou na beira do leito, o examinador deve exercer, com a mão livre do martelo, ligeiro movimento de flexão dorsal do pé para obter algum grau de estiramento do tendão aquileu. Com o paciente deitado em decúbito dorsal, a perna do lado a ser examinado deve ser colocada por sobre a outra, com flexão do joelho e rotação externa do quadril, exercendo-se também leve flexão dorsal do pé.

Com o paciente em decúbito ventral, deve-se elevar a perna, mantendo-se num ângulo de 90º tanto a perna sobre a coxa quanto o pé sobre a perna e percutir o tendão aquileu. A melhor maneira para se obter este reflexo sempre será colocando-se o paciente de joelhos e com os pés pendentes em ângulo reto.

Se, mesmo assim, o reflexo for difícil de ser obtido, solicita-se ao paciente que exerça leve pressão com o pé contra a mão do examinador e observa-se a resposta reflexa por percussão sobre o tendão de Aquiles diretamente.

Pode-se ainda elicitar o reflexo aquileu de duas outras maneiras: pela percussão da região plantar ou pela percussão da face anterior do terço distal da tibia.

Na debilitação do reflexo aquileu o examinador deve ficar atento à contração do músculo sóleo, na face interna da perna, imediatamente atrás da tibia. Este é o *ultimum moriens* do reflexo em questão. O centro do reflexo os segmentos sacros S1 e S2.

Edema dos membros inferiores pode impedir o aparecimento do reflexo em questão. Neurofisiologicamente observa-se alentecimento da resposta do reflexo aquileu nos casos de hipotireoidismo. Nas compressões radiculares com sofrimento das raízes sacras interessadas, a abolição do reflexo aquileu pode ser permanente, mesmo após a eliminação do processo compressivo (hérnia de disco lombossacra, p. ex.). Nos casos de *tabes*, além da abolição da dor provocada pela compressão dos testículos (sinal de Abadie), os reflexos aquileus se abolem em decorrência do envolvimento precoce das raízes sacras. Nos casos de neuropatia química (medicamentosa, alcoólica ou diabética), é frequente a diminuição ou abolição dos reflexos aquileus. Eventualmente, em decorrência da neurite inflamatória que acompanha estas situações, soma-se ao quadro clínico dor à compressão das massas musculares da panturrilha.

Reflexos cutaneomucosos ou superficiais

Os reflexos superficiais são aqueles elicitados em resposta a um estímulo cutâneo ou mucoso. Trata-se de atividade reflexa com abundante integração medular, multineuronal ou polissináptica cuja resposta depende fundamentalmente da estimulação nociceptiva e cujo significado aponta para um mecanismo de defesa, habitualmente de um movimento flexor ou de predomínio flexor.

Reflexos superficiais das extremidades superiores

Reflexo palmar. Um estímulo, mesmo suave, através da região palmar é seguido pela flexão dos dedos ou fechamento da mão. Esta resposta reflexa pode ser observada a partir dos primeiros meses de vida, mesmo nos indivíduos normais. Adquire conotação clínica significativa somente nos estados patológicos de preensão forçada (*forced grasping*), o que será analisado posteriormente. A inervação sensitiva e motora se faz por meio dos nervos ulnar e mediano (C6–T1).

Reflexo palmomentoniano de Marinesco–Radovici. Este reflexo se caracteriza pela contração do mento e de uma porção do músculo orbicular da boca em resposta a um estímulo cutâneo (atrito) homolateral na região tênar em direção ao polegar, sendo de boa técnica evitar que o paciente olhe para o local estimulado. Pode ser evidenciado em indivíduos normais, porém, quando assimétrico, pode denotar lesão do lobo frontal ou comprometimento cortical difuso. Apesar de não apresentar grande valor de localização, disfunções da via piramidal também exacerbam este reflexo, podendo ser facilmente provocado nos casos de paresia facial central.

Reflexo superficial do abdome

Reflexo cutâneo abdominal (RCA). O RCA foi primeiro descrito por Rosembach, em 1876. A estimulação mecânica da pele do abdome, por toque leve ou atrito centrífugo ou centrípeto, promove a contração visível dos músculos abdominais, resultando no desvio lateral do umbigo e da linha alba. A pesquisa do RCA se faz habitualmente nas regiões: supraumbilical (nervos intercostais T7–T9), umbilical (T9–T10) e infraumbilical (T11–T12). Em casos de resposta duvidosa, dois procedimentos auxiliam a observação do sinal. No primeiro, colocando-se a mão sobre a parede do abdome para sentir a contração da musculatura, ou, então, como segundo recurso, traçando-se um risco, com lápis dermatográfico, desde o apêndice xifoide até a sínfise do púbis, para observação mais apurada dos desvios da linha média.

No homem, a postura bípede anteriorizou e propiciou maior exposição das vísceras abdominais, e fisiologicamente podemos considerar, portanto, que tal reflexo, por contração dos músculos abdominais, tem como finalidade proteger tais órgãos de qualquer injúria externa. Acrescente-se a isto que, pelo fato de os macacos não apresentarem RCA, é possível haver também alguma conexão entre o RCA e a manutenção da postura ereta.

O RCA possui mecanismo anatômico complexo, formado basicamente por um arco reflexo espinal e vias centrais que o influenciam com fibras facilitadoras e supressoras. Acredita-se que as vias que o favorecem transitem junto com o complexo piramidal, e as que o suprimem possivelmente trafeguem com o trato rubroespinal ou outra via extrapiramidal mais extensa.

Na pesquisa do RCA, o completo relaxamento muscular ou a grande tensão dos músculos abdominais pode provocar a abolição do aludido reflexo, ao passo que a tensão muscular média favorece sua obtenção. É pouco conhecido o fato de que, se a musculatura abdominal estiver relaxada demais, o RCA pode ser pesquisado estando o paciente sentado, pois, desta forma, as vísceras abdominais exercerão certa pressão sob a parede abdominal, facilitando o aparecimento do mesmo. Trata-se de reflexo útil para o diagnóstico segmentar, medular ou radicular das lesões compreendidas entre os limites de T7 e T12.

Nas afecções extrapiramidais, como, por exemplo, na doença de Parkinson com expressão clínica unilateral, os RCAs por vezes estão exaltados homolateralmente, podendo ser este achado sinal da abolição do mecanismo supressor extrapiramidal. E, nos pacientes funcionais, o RCA pode apresentar tal exaltação que “o umbigo caça o estilete”.

Apesar de ser um sinal pouco valorizado hoje em dia, foi Strümpell que, em 1896, pela primeira vez chamou a atenção para o fato de que o RCA se encontrava persistentemente abolido na esclerose múltipla, o que se mantém mesmo nos períodos de remissão da doença. Nilsen, por sua vez, enfatizou

que a perda dos RCAs superiores com persistência dos inferiores seria sinal característico da esclerose múltipla, além do fato de poder haver o desaparecimento deste reflexo muito antes que surjam outros sinais de envolvimento piramidal.

Os RCAs podem estar normalmente ausentes até o final do primeiro ano de vida, ou prejudicados na sua apreciação nas pessoas idosas, naqueles com abdômes flácidos, em avental, edemaciados, com extensas cicatrizes, em múltiparas ou nos lipoaspirados. Recomenda-se que, nos indivíduos obesos e nos flácidos, este reflexo deve ser obtido por meio de estímulo vertical na parede lateral do abdôme, na região compreendida entre a linha mamária e a axilar anterior. Assim, observa-se a contração muscular abdominal propriamente, com desvio do umbigo e da linha alba, e não somente ondulações decorrentes da flacidez da parede abdominal, provocadas pelo estímulo convencional.

Reflexos superficiais das extremidades inferiores

Reflexo cremastérico. O estímulo (atrito) proximal e ao longo da face interna das coxas provoca a contração do músculo cremaster homolateral com elevação do testículo. Do ponto de vista anatômico, o músculo cremaster é considerado um prolongamento dos músculos oblíquo menor e transversos do abdôme. Sua resposta reflexa pode-se manter apesar de estarem abolidos os reflexos cutâneos abdominais convencionais. Em decorrência disso, pode ser considerado o *ultimum moriens* dos reflexos cutâneos abdominais. A observação da resposta reflexa pode estar prejudicada nos indivíduos idosos e nos que são sofrendores de varicocele, hidrocele, orquite ou epididimite. A inervação está sob a responsabilidade dos primeiros segmentos lombares (nervos ilioinguinal e genitofemoral). Em crianças pode elevar o testículo até o nível da cavidade abdominal.

Na mulher, o músculo cremaster inexistente e a resposta é observada pela contração dos grandes lábios (reflexo de Geigel).

A dissociação dos reflexos cremastéricos, com a conservação dos superficiais e a abolição dos profundos (compressão da raiz da coxa), pode ser evidenciada nas lesões radiculodorsais (tabes, especialmente), e é denominada sinal de Tolosa.

Reflexo escrotal ou dartoico. Reflexo visceral provocado pelo estímulo frio na região perineal. O paciente deve estar de pé, com as pernas bem afastadas uma da outra, de modo que o saco escrotal penda livremente. Aplica-se ao períneo algum estímulo frio e, depois do intervalo de alguns segundos, observa-se a contração vermicular do músculo dartos e, por conseguinte, o enrugamento lento com encolhimento do saco escrotal.

O reflexo escrotal é de caráter puramente autônomo e sua resposta motora, muito mais lenta que a do reflexo cremastérico.

Reflexo cutaneoplantar. Este é sem dúvida o reflexo superficial mais importante. O estímulo plantar, com um objeto de ponta romba, passando pela borda externa, desde o calcanhar até a porção média do coxim dos metatarsianos e terminando antes da base do hálux, provoca a flexão plantar do pé, do hálux e dos demais dedos. O reflexo cutaneoplantar se debilita se o pé não estiver aquecido. Isto vale tanto para a resposta normal quanto para a resposta patológica.

O sinal de Babinski¹³

Nas afecções piramidais, a realização de estímulo plantar e a ocorrência de flexão dorsal do dedo gordo denominam-se o sinal de Babinski. Se ocorrer o afastamento concomitante dos demais dedos, chama-se sinal da abertura em leque. O estímulo da base do hálux (metatarsianos) provoca breve movimento de flexão dorsal, que não deve ser confundido com a resposta patológica.

O trato piramidal é a única via central cuja lesão provoca o desaparecimento do reflexo cutâneo

plantar normal e o aparecimento de sua resposta extensora. Do ponto de vista fisiológico acredita-se na existência de um arco reflexo flexor na medula que sofre influência facilitadora constante de vias centrais procedentes do córtex cerebral e possivelmente de formações subcorticais e que transitem pelo trato piramidal.

A flexão dorsal do dedo gordo não significa simplesmente uma inversão do reflexo cutaneoplantar normal. Representa o fragmento distal e integrante de uma resposta complexa de retirada de toda a extremidade inferior que tem como finalidade o encurtamento desta extremidade (reflexo de flexão em massa). O sinal de Babinski, portanto, faz parte de um grande mecanismo flexor homolateral. Este mecanismo envolve uma extensa área, com vários *trigger points* que não ficam restritos somente à região plantar. Na observação cuidadosa, nota-se que o movimento de flexão dorsal é mais lento do que a resposta normal. Esta lentificação se deve provavelmente à passagem do impulso nervoso por fibras do tipo C, mais finas e amielínicas, em vez das fibras utilizadas na resposta reflexa normal, provavelmente fibras do tipo A, mais grossas.

Os reflexos plantares normais podem se inverter durante o sono, nos estados hipoglicêmicos, no coma secundário a distúrbio metabólico, nos estados pós-traumáticos, na intoxicação alcoólica, após eletroconvulsoterapia, na anestesia geral, na narcose e após crises convulsivas. Na respiração de Cheyne-Stokes pode surgir o sinal de Babinski durante a fase de apneia. Eventualmente, os movimentos cervicais influenciam a resposta reflexa, havendo flexão dorsal do hálux com a cabeça virada para o lado do pé examinado e flexão plantar quando a cabeça é virada para o lado oposto (sinal de Tournay). Nestas circunstâncias, a resposta reflexa anormal surge em decorrência de disfunção da via piramidal, mais do que por lesão da mesma. Considera-se então a possibilidade de alterações bioquímicas transitórias da via piramidal.

Existe controvérsia a respeito da frequência da resposta flexora dorsal em recém-natos e crianças. Muitos acreditam tratar-se de um fenômeno relacionado com a demora no processo de mielinização das vias piramidais, e que a resposta normal surge com o tempo, em concomitância com o reflexo cutaneoabdominal, e na mesma época na qual a criança começa aprender a andar. Segundo M. Krohn, cerca de 92% das crianças apresentam reflexo em flexão dorsal ao estímulo plantar durante os 2 primeiros meses de vida (77% durante o 1º ano e 5% durante o 2º e 3º anos).

Ao longo dos anos, uma série grande de autores descreveu (e obviamente acrescentou seus nomes) uma pleora de manobras ou modificações na técnica de pesquisa do sinal de Babinski. Todos representam mero aumento da zona de estimulação, que extrapola a região plantar. Os sucedâneos têm valor quando, por algum motivo, o examinador fica impossibilitado de realizar a pesquisa dos reflexos pelo método convencional. Infelizmente, este excesso de sinonímias e técnicas (denominado de sucedâneos), algumas delas caracterizadas por modificações completamente insignificantes, adorna os livros de neurologia e contribui principalmente para gerar confusão entre os estudantes.

Apesar do interminável número de modificações descritas, e após ter se passado mais de um século da descrição original, o antigo método de Babinski, quando bem executado, é boa prática.

Em todos os sucedâneos citados a resposta esperada é a flexão dorsal do dedo gordo homolateral.

Sinal da extensão do polegar (Hachinski) (1992). Ao estender os braços com as palmas voltadas uma para a outra, o polegar se estende no lado em que houver envolvimento do trato corticoespinhal. Hachinski considera que este sinal tem significado similar ao de Babinski (Hachinski V. The upgoing thumb sign. Arch Neurol 1992; 49: 349 (Letter)).

Pseudossinal de Babinski. A falsa resposta, ou pseudossinal de Babinski, pode ocorrer na ausência de doença do trato piramidal, como, por exemplo, na retirada brusca do pé de um indivíduo hipersensível ao estímulo plantar, na hipercinesia da coreia e da distonia e nas paralisias dos músculos flexores curtos, fazendo preponderar os extensores do hálux (poliomielite anterior aguda). Em nenhum destes casos se espera obter a contração dos músculos da coxa (sinal de Brissaud) nem aumento da

resposta à pesquisa dos reflexos profundos.

Reflexo de Rossolimo. Descrito em 1908 e em 1912 pelo neurologista moscovita G.I. Rossolimo, consiste na flexão dos pododáctilos quando suas superfícies plantares são bruscamente estimuladas. É de grande importância a qualidade do estímulo provocador, que pode ser um “toque” súbito e rápido dado pelos dedos relaxados do examinador, ou a percussão brusca na região plantar do antepé. A flexão dorsal do pé, antecedendo um dos dois estímulos, facilita a observação da resposta. O próprio Rossolimo descreveu a presença deste reflexo em pessoas normais ou em pacientes com alterações funcionais do sistema nervoso. Na prática, o reflexo em questão não pode, portanto, ser considerado resposta patológica e estará presente apenas quando outros reflexos profundos estiverem exagerados. Tal e qual o sinal de Hoffmann (ou de Trömner) na mão, o reflexo de Rossolimo nada mais significa do que hiper-reflexia.

Sucedâneos do Sinal de Babinski

Sinal de Schaefer (1899): compressão do tendão de Aquiles.

Sinal de Oppenheim (1902): pressão na crista da tibia.

Sinal de Gordon (1904): compressão da massa muscular da panturrilha.

Sinal de Bechterew (1906): flexão plantar forçada do pé e dos dedos.

Sinal de Yoshimura (1906)): estímulo mecânico, elétrico ou térmico abaixo ou ao redor do maléolo externo, no terço inferior da perna ou na coxa.

Sinal de Trömner (1911): massagem da panturrilha para baixo.

Sinal de Chaddock (1911): estímulo abaixo do maléolo externo. É considerado o mais importante sucedâneo.

Sinal de Trömner (1911): massagem dos músculos da panturrilha.

Sinal de Throckmorton (1911): percussão da articulação metatarsofalangiana do hálux, medial ao tendão do músculo extensor longo do hálux. Em 1926 mudou para percussão na face externa do hálux.

Sinal de Austregésilo e Esposel (1912): compressão manual da coxa.

Sinal de Souza e Castro (1913): movimento ativo com ou sem resistência.

Sinal de Moniz (1916): flexão plantar passiva e enérgica do pé.

Sinal de Craft (1919): estímulo mecânico na face anterior do tornozelo.

Sinal de Stransky (1933): abdução forçada do quinto dedo do pé.

Sinal de Gonda (1942): flexão passiva e enérgica por cerca de 10 segundos de um dos demais dedos do pé, preferencialmente o quarto dedo.

Sinal de Lenggenhager (1945): estocada no antepé, na base dos dedos.

Sinal de Szapiro (1960): flexão forçada do segundo ao quinto dedos com simultâneo atrito plantar.

Sinal de van Thanh (1973): hiperextensão passiva do segundo ou quarto dedo do pé.

Reflexo de Mendel–Bechterew¹⁴ ou sinal dorsocuboidal. A percussão brusca e direta sobre a região do osso cuboide ou no dorso do pé sobre o quarto e quinto metatarsianos provoca leve flexão dorsal nos indivíduos normais e flexão plantar rápida dos pododáctilos, especialmente os últimos, quando na lesão piramidal. Este reflexo tem valor prático principalmente quando o sinal de Babinski não pode ser obtido devido a paralisia dos músculos dorsiflexores dos dedos.

Reflexos do cone medular

Reflexo bulbocavernoso É um reflexo cutâneo com nível em S3. Beliscar ou espetar a glândula promove como resposta contração bulbocavernosa que pode ser sentida com a mão espalmada no períneo.

Reflexo anal. A excitação nociceptiva da margem anal promove a contração do esfíncter externo via S5.

Reflexos de automatismo medular

No indivíduo normal, um estímulo nociceptivo no terço inferior da perna ou no pé provoca um movimento caracterizado pela retirada do segmento estimulado; é um movimento rápido, de curta duração, que envolve a flexão da coxa no quadril, a perna no joelho e raramente o pé no tornozelo. Habitualmente ocorre flexão plantar dos dedos. No paciente lesado medular, quando se provoca o mesmo estímulo, em qualquer região abaixo do nível da lesão – especialmente nas lesões completas ou quase completas –, desencadeia-se o reflexo de automatismo medular, com a flexão do quadril, do joelho, do tornozelo, além da flexão dorsal do hálux e a abertura em leque dos demais dedos. Em muitos casos, o limite superior da zona de estimulação corresponde ao limite inferior da lesão medular, motivo pelo qual pode ter valor no diagnóstico de localização. A resposta reflexa pode ser bilateral, denominando-se, então, *reflexo flexor cruzado*.

O estímulo provocador deve ser nociceptivo e de qualquer ordem: beliscar, espetar, frio ou quente, na parte distal da perna ou o dorso do pé. A flexão passiva e forçada do pé e dos dedos é, dos métodos utilizados, um dos mais frequentes (sinal de Marie-Foix).

Reflexo em massa. A flexão medular de defesa pode vir acompanhada de intensa contração muscular da parede abdominal, evacuação, liberação de urina, além de marcada sudorese, eritema reflexo e resposta pilomotora abaixo do nível da lesão. Esta reação denomina-se reflexo em massa de Riddoch e pode ser observada nas lesões medulares quase completas após o estado de choque medular. Priapismo e ejaculação podem compor o complexo sintomático, e a simples repleção vesical com urina pode desencadear toda a resposta reflexa.

Reflexo extensor cruzado. O estímulo nociceptivo na extremidade distal de um dos membros inferiores pode provocar a resposta reflexa em flexão – retirada – homolateral e em extensão contralateral. Este é o reflexo extensor cruzado ou reflexo de Philippon. Clinicamente, esta resposta reflexa pode surgir tanto em pacientes com lesão parcial, quanto naqueles com lesão medular completa.

Hiper-reflexia autonômica simpática

Entre as complicações da lesão medular transversa arrola-se a chamada crise hipertensiva autonômica observável em quadriplégicos, ou paraplégicos por dano medular torácico. O fenômeno decorre da estimulação de receptores vegetativos dispostos em qualquer área abaixo do nível espinhal comprometido, notoriamente na região urogenital. As manifestações clínicas se declaram de modo agudo, com perfil proteiforme, denotando participação de diversos setores do organismo. Além de hipertensão arterial paroxística e bradicardia, fazem parte do quadro cefaleia, sudorese profusa supralésional, erupção cutânea eritematosa (*goose flesh*), congestão nasoconjuntival e midríase. A hipertensão pode causar hemorragia retiniana e cerebral. Entre as causas da crise simpática predomina a distensão vesical, seguida da retal, manipulações abdominais, urogenitais etc.

Na etiopatogenia do processo verifica-se descarga adrenérgica das suprarrenais e das terminações

simpáticas pós-ganglionares. Os barorreceptores carotídeos e aórticos registram o aumento pressórico, mas suas vias inibitórias vasomotoras não logram efeito em virtude do bloqueio medular.

Reflexos primitivos ou arcaicos

Segundo Álvaro Lima Costa, se por arcaico entendemos o que é remoto, antigo ou obsoleto, por reflexos arcaicos ou primitivos compreendemos as atividades motoras do recém-nato hígido e que caricaturam futuros movimentos normais. Entre tais fenômenos destacam-se o da sucção (reflexo de Toulouse-Vurpas), preensão dos dedos da mão (reflexo de preensão palmar) e do pé (preensão plantar), apoio plantar, marcha automática (André-Thomas) e o reflexo de Moro. A simetria das respostas é de capital importância para a avaliação da normalidade. Nos casos de lateralidade, os sintomas serão de hiperexcitabilidade ou depressão; no primeiro caso, exaltam-se as funções reflexas, no segundo se as deprimem. Se a depressão é intensa, a ponto de interferir no fenômeno da sucção, o prognóstico é reservado.

Tais reflexos são francamente patológicos na derradeira quadra da vida, quando então são indicadores de lesão cerebral difusa, bilateral e irreversível. Por ordem de frequência, o mais comum é o reflexo da sucção – comum a todos os mamíferos. Em seguida vem a resposta hipertônica à movimentação passiva, bem característica da senilidade, chamada *gegenhalten*. Esta hipertonia reflexa aumenta à medida que mais solicitamos o relaxamento por parte do examinando. Seguem-se, pela ordem, o reflexo de preensão (*grasping*) e tato (*groping*), os reflexos palmomentoniano (já abordado em “Reflexos superficiais das extremidades superiores”), o corneomandibular e os movimentos associados. Ditos reflexos evidenciam a liberação de estruturas neurais até aqui reguladas e inibidas por formações suprasegmentares.

SENSIBILIDADE

O sistema sensitivo é a interface do indivíduo com o meio ambiente. A percepção de todas as sensações depende dos impulsos oriundos do estímulo adequado nos receptores ou terminações finais. Estes impulsos são transmitidos inicialmente pelos nervos aferentes sensitivos, que, depois de transitarem por tratos de fibras aos centros superiores, tornam-se conscientes ou fazem parte de uma ação reflexa.

Na prática clínica a classificação de Sherrington é a mais empregada. Esse autor dividiu as sensações de acordo com a localização das terminações e tipos de estímulos que medeiam:

- sensibilidade **exteroceptiva**, que diz ao organismo o que está ocorrendo no meio ambiente;
- sensibilidade **proprioceptiva**, que nos fornece informações a respeito da tensão nos músculos e tendões, ou acerca da posição das articulações ou a respeito da força muscular;
- sensibilidade **interoceptiva** (visceroceptores), que nos transmite eventos ocorridos no interior do organismo.

De modo esquemático podemos considerar as relações funcionais das fibras de diferentes tamanhos e velocidades de condução como mostra o [Quadro 4.3](#).

Quadro 4.3 Modelo esquemático das relações funcionais das fibras de diferentes tamanhos e velocidades de condução

Fibra	Componente	Tipo	Função
A	Mielínicas	Alfa Beta Gama Delta	Propriocepção, vibração, impulsos fusomusculares Tato, calor Tato, calor Tato, calor
B	Mielínicas	Vegetativas eferentes	
C	Amielínicas		Dor de transmissão lenta

Fibras A, B e C: fibras do grupo A (mais grossas) são mais suscetíveis a anoxia e a pressão e subdividem-se em alfa, beta, gama e delta, seguindo uma ordem decrescente de espessura e mielinização, portanto de rapidez do impulso nervoso. Fibras A alfa têm cerca de 16 μ de diâmetro. Fibras A delta, 1–2 mm de diâmetro. No grupo B as fibras mielinizadas pequenas (cerca de 3 μ) são interoceptivas e também compõem os neurônios pré-sinápticos do sistema nervoso autônomo. As fibras C, além de finas, são amielínicas, conduzem lentamente (cerca de 1 m/s) o impulso nervoso e são responsáveis pela informação dolorosa tardia (dor em queimação demorada, lenta). As fibras A delta, finamente mielinizadas, provavelmente conduzem a percepção dolorosa rápida a aproximadamente 15 m/s.

Abordaremos agora as modalidades gerais de sensações, aquelas classificadas como especiais: olfação, visão, paladar, gustação, audição e vestibulares, que serão estudadas juntamente com os nervos craniais e suas competências.

Apesar de as respostas sensitivas aos estímulos externos serem conhecidas há séculos, o desenvolvimento de exame neurológico competente neste particular só veio realmente surgir como hoje o conhecemos a partir do final do século XIX.

O exame da sensibilidade permite ao examinador, utilizando seus conhecimentos neuroanatômico e fisiológico, localizar a origem dos distúrbios sensitivos. Esta é a parte mais demorada e trabalhosa de todo EN. De tão complexa e laboriosa, por vezes deve ser realizada num momento diferente dos demais exames. Para sua adequada realização **não deve haver o menor grau de ansiedade ou pressa** – nem do examinador nem do examinando. É imprescindível que o paciente queira colaborar e entenda perfeitamente o que lhe é perguntado. O ambiente deve ser tranquilo, com temperatura agradável e o paciente deve estar tão despido quanto possível, confortavelmente deitado e com os olhos fechados.

Caso não haja queixas quanto à sensibilidade, a avaliação é mais simples e podemos examinar todo o corpo rapidamente, dando sempre preferência ao exame da sensibilidade dolorosa e tendo em mente o suprimento segmentar da face, do tronco, do abdome e dos membros. Se, por outro lado, houver sintomas sensitivos específicos ou sintomas como fraqueza, atrofia, ataxia ou, ainda, se qualquer área de sensibilidade anormal for detectada, o exame deve ser realizado com todo rigor e minuciosamente, para se determinar a qualidade da sensação alterada, o grau de envolvimento e a região acometida.

Áreas simétricas do corpo devem ser comparadas, assim como a percepção da sensibilidade proximal e distal. O paciente deve simplesmente responder ao tipo de estímulo que está sentido e sua localização, cabendo ao examinador tomar todos os cuidados necessários para não induzir respostas.

A região cuja sensibilidade estiver alterada pode ser demarcada (com lápis dermatográfico), eventualmente, até mesmo pelo próprio paciente. Se possível, fotografe a área cutânea demarcada. É importante ter em conta que hemianestésias de causa orgânica **não** obedecem exatamente à linha média corpórea, uma vez que a existência de certa zona de superposição assegura a inervação sensitiva deste território mediano à custa do outro lado. Na face, porém, o contingente de fibras que atravessam a linha média é menor que no restante do corpo.

Anormalidades das sensações podem ser caracterizadas por aumento, perversão, diminuição ou perda da sensação.

SENSIBILIDADE EXTEROCEPTIVA

A sensibilidade exteroceptiva é aquela que se origina do estímulo de órgãos sensitivos da pele ou das membranas mucosas. Pode também ser designada de sensibilidade superficial (cutânea ou mucosa). Consideram-se três os tipos principais: dolorosa, térmica (frio ou quente) e tátil (toque leve).

Sensibilidade tátil (protopática) e dolorosa

Vários meios se prestam ao exame da sensibilidade tátil. A sensibilidade tátil geral pode ser aferida por meio de toque leve, utilizando-se um pincel de pelos finos (antigamente eram fios de cauda de camelo¹⁵), um chumaço de algodão, uma tira de papel ou a polpa digital. **O tato pode ser examinado simultaneamente à dor**, alternando-se irregularmente estímulos e ritmo empregados.

O exame da sensibilidade dolorosa se faz com a ponta de uma agulha descartável ou com a ponta de um palito de madeira. Quando se compara o toque de uma ponta fina ao toque de uma ponta romba, não se está aferindo a sensibilidade dolorosa, e sim a capacidade de distinção tátil.

O estímulo deve ter sempre a mesma intensidade e o paciente deve reconhecer não somente a qualidade do estímulo, aferido em diferentes intensidades, mas também sua localização. O estímulo tátil deve ser leve a ponto de não provocar pressão no tecido subcutâneo. Um estímulo móvel é sempre mais bem percebido que um estímulo imóvel, assim como um “roçar na pele” mais do que um simples

contato. A face, a língua, a glânde e as polpas digitais são sabidamente mais sensíveis. Ao sentir o estímulo, o paciente deve dizer “sim”, além da natureza e do local da sensação percebida.

Sensibilidade térmica

A sensibilidade térmica é testada com tubos de ensaio (preferencialmente dos grandes) contendo água fria (5°–10°C) e água aquecida (40°–45°C), ou placas de metal previamente aquecidas ou resfriadas. Temperaturas mais altas ou mais baixas podem estimular a sensibilidade dolorosa e não térmica. Ao paciente é perguntado se sente “frio” ou “quente”. O indivíduo normal tem condições de perceber variações de apenas 2° a 5°C em média.

Difere muito a sensibilidade ao calor e a sensibilidade ao frio nas diversas regiões cutâneas, e não coincidem completamente umas com as outras, de modo que o tronco, e as regiões proximais das extremidades são geralmente mais sensíveis ao frio. Além disso, devemos realizar o estudo comparativo de regiões simétricas do corpo. Atualmente em desuso, o emprego de uma lâmpada elétrica acesa e colocada a 5 cm da pele já serviu como recurso semiótico ao teste de sensibilidade térmica.

Quase sempre a ausência de um tipo de sensibilidade térmica é acompanhada pela ausência do outro tipo. A distribuição cutânea para alteração de percepção da sensibilidade ao calor habitualmente é maior do que para o frio. Alterações da sensibilidade térmica são denominadas de termoanestesia, termo-hipostesia ou termo-hiperestesia seguida do qualificativo frio ou quente. Quando o paciente percebe como “quente” qualquer que seja o estímulo térmico, denomina-se isothermognosia.

Áreas da pele inervadas por segmentos específicos da medula, suas raízes ou gânglios da raiz dorsal são denominadas dermatômos¹⁶ (Quadro 4.4).

Quadro 4.4 Topografia que auxilia a memorização dos dermatômos

C1	Linha que separa V1 de C2 no vértex (C1 não tem raiz sensitiva)
C6	Polegar
T4	Mamilos
T10	Umbigo
L1	Região inguinal
L5	Hálux
S2	Região perianal

Sensibilidade proprioceptiva

Batiestesia é a capacidade de reconhecermos, de olhos fechados, a posição de um segmento do corpo em relação ao espaço. Palestesia é a percepção do estímulo vibratório, assim como barestesia é a impressão que envolve a pressão. Os principais receptores são os fusos intramusculares e órgão tendinoso de Golgi, presentes em articulações, músculos e tendões, responsáveis pela noção de posição segmentar; e os corpúsculos de Pacini, localizados nos ossos e na pele, associados à sensibilidade vibratória e barométrica. As fibras relacionadas com estes receptores são do tipo A mielínicas de diâmetro médio (15 mm), de alta velocidade (100 m/s) e que dão origem ao cordão posterior da medula: fascículo grácil ou coluna de Goll (formado por fibras originárias das regiões

sacral, lombar e torácica baixa) e o fascículo cuneiforme ou coluna de Burdach (formado por fibras provenientes das regiões torácica superior, cervical e membros superiores).

Noção de posição segmentar (batiestesia)

O senso do movimento articular (artrestesia) depende de impulsos originados no movimento das articulações, assim como do alongamento ou encurtamento dos músculos. O indivíduo normal tem condição de perceber movimentos de 1º ou 2º nas articulações interfalangianas.

No exame da noção de posição segmentar, os olhos estão fechados e os dedos – completamente relaxados – devem ser sustentados lateralmente com a menor pressão possível e, assim, passivamente mobilizados de maneira lenta e cautelosa. Se segurarmos o dedo a ser examinado na posição anteroposterior a pressão exercida pelo dedo do examinador pode sugerir o sentido do movimento. Se os sentidos de mobilização e de posição estiverem abolidos nos dedos, passamos a examinar articulações maiores dos braços e pernas. Cada articulação deve ser examinada separadamente.

Sensação de posição também pode ser avaliada solicitando-se ao paciente que coloque um segmento numa determinada posição e, de olhos fechados, imite a posição adotada com o segmento homólogo, ou, estando também com os olhos fechados, tente pegar o polegar da outra mão.

Na prova dedo–calcanhar, estando o paciente em decúbito dorsal, solicita-se que com o dedo indicador da mão direita toque o calcanhar esquerdo utilizando a estratégia que julgar mais conveniente. Depois, que repita o movimento com os segmentos opostos. Nesta prova, diversas articulações entram em jogo e, havendo dificuldade na sua realização, esforço deve ser empreendido no sentido de detectar a articulação comprometida.

Sensibilidade vibratória (palestesia)

Palestesia é a capacidade de perceber o estímulo vibratório quando colocamos um diapasão (do grego “através de todas as cordas”) oscilando a 128 Hz sobre proeminências ósseas. Antes deve-se solicitar ao paciente que preste atenção na vibração, e não no toque ou no zumbido provocado pelo instrumento.

Examine o dedo gordo, maléolos, tíbias, patelas, cristas ilíacas, processos espinhosos, externo, clavículas, processos estiloides do rádio e da ulna e articulações dos dedos. Verifique não somente a intensidade, mas também a duração percebida nos diversos pontos. O paciente deve ter a percepção de quando o instrumento para de vibrar ou quando há decremento da sensação vibratória quando em comparação com o segmento homólogo. O examinador mais experiente tem condições de detectar certo gradiente de variação vibratória entre os segmentos proximal e distal. Muitos examinadores consideram a sensibilidade vibratória “normal” quando o paciente percebe a vibração máxima. O critério mais correto é a habilidade de sentir o diapasão quando estiver quase parando de vibrar. Perda do senso de vibração denomina-se palanestesia.

Em condições fisiológicas, percebe-se a vibração de um diapasão dentro de uma grande escala de frequências diferentes até de 512 Hz ou até mesmo 1.204 Hz. Nas doenças que promovem redução da percepção da sensibilidade vibratória (p. ex.: *tabes dorsalis*) o transtorno começa com ausência da percepção para vibrações de frequência mais alta. Em decorrência disso é de boa prática o exame realizado com diapasões de frequências diferentes, de 64 a 512 Hz.

Nos pacientes com doenças das colunas posteriores, a sensibilidade vibratória altera-se muito mais precocemente nos membros inferiores do que nos superiores. Porém vale lembrar que, com o avançar da idade, há uma progressiva perda na habilidade de reconhecer o senso de vibração e esta sensação

pode estar completamente alterada nas extremidades inferiores dos idosos.

Ocasionalmente localizamos lesões medulares, pois um “nível” de parestesia pode ser detectado num determinado processo espinhoso.

Sensibilidade à pressão (barestesia)

O exame é realizado mediante a firme pressão exercida pelos dedos do examinador em porções do corpo do examinado. O estesiômetro de pressão de Head, eventualmente utilizado, presta-se a avaliar quantitativamente a pressão exercida. Tem valor semiótico, o exame comparativo, exercendo pressões distintas (manual) e simultâneas em diferentes partes do corpo e perguntando: “onde estou apertando mais?”. Barestesia se refere à sensação de pressão ou peso, e piestesia (termo pouco empregado), à sensibilidade à pressão puramente.

Sensibilidade tátil epicrítica (noção de distância entre dois pontos)

A discriminação espacial entre dois pontos caracteriza-se pela habilidade de reconhecer estímulos cutâneos simultâneos. Deve ser utilizado um compasso (compasso de Weber) ou estesiômetro calibrado em dois pontos. Com o paciente de olhos fechados deve-se iniciar o exame estimulando-se a pele com pontos relativamente distantes. Estímulos únicos ou duplos (dois pontos simultâneos) devem ser realizados irregularmente, e solicita-se ao paciente que responda “um” ou “dois” quando perceber uma ou duas pontas. A distância entre os pontos vai sendo gradativamente reduzida até que o paciente cometa erros. Anote a distância mínima percebida entre dois pontos separados. Dois aspectos devem ser ressaltados. As distâncias variam consideravelmente em diferentes partes do corpo, e, em condições fisiológicas, a distância percebida é maior no sentido longitudinal das extremidades e menor no sentido perpendicular das mesmas.

Considera-se normal percepção de distâncias de 1 mm na ponta da língua, 1 a 1,2 mm no território trigeminal, 2 a 8 mm na polpa digital, 4 a 6 mm no dorso dos dedos, 8 a 12 mm nas palmas e 20 a 30 mm no dorso das mãos. Distâncias bem maiores (40 a 75 mm) são necessárias para esta forma de sensibilidade quando verificamos os antebraços, braços, dorso e membros inferiores. Os dois lados do corpo devem ser sempre comparados.

A simultaneidade exata de ambos os contatos é da maior importância. Não deve existir o menor intervalo de tempo entre os dois contatos.

A discriminação entre dois pontos é uma forma de percepção tátil altamente sensível, muito fina e discriminativa, carregada pelas colunas posteriores da medula. Curtos intervalos, como de 1/50 de segundo, são suficientes para que o paciente perceba separadamente ambos os contatos a uma distância a qual só havia percebido um se a aplicação do estímulo houvesse sido exatamente sincrônica. Vale lembrar que é nesta forma de percepção sensitiva que se baseia a interpretação da escrita em alto-relevo dos cegos, inventada pelo francês Louis Braille.

Gordon Holmes descreveu dois casos de pacientes com endoteliomas da foíce e um caso de glioma, nos quais a única alteração do exame neurológico fora notada com o teste com compasso. Ele observou numa dessas pacientes que: “no dorso do pé esquerdo ela respondia corretamente ao estímulo de 3 cm aparte, mas no pé direito frequentemente errava na resposta, mesmo com a distância de 5 cm”. Neste caso específico não havia alteração de outra forma de sensibilidade.

SENSIBILIDADE COMBINADA

Sensibilidade grafoestésica

Este teste está intimamente relacionado com percepção tátil, distinção e localização cutânea. O termo grafoestesia é utilizado para caracterizar a habilidade de reconhecer letras ou números escritos (com a ponta de um lápis ou objeto fino de ponta romba) sobre a pele. Letras ou números com 1 mm de altura podem ser percebidos corretamente nas polpas digitais, e maiores que 4 mm, nos antebraços e nas pernas. A perda desta sensação (grafoanestesia ou agrafoestesia), na presença da sensibilidade periférica preservada, implica a possibilidade de lesão cortical.

Sensibilidade estereognósica¹⁷

Trata-se da capacidade em reconhecer o tamanho e a forma dos objetos pela palpação. Solicita-se ao paciente que, de olhos fechados, reconheça diversos tipos de objetos com tamanho, formas e consistências diferentes pela palpação. Cuidado ao utilizar o molho de chaves, pois podem revelar-se desde já pelo ruído. A dificuldade (demorar muito tempo) e a incapacidade no reconhecimento do objeto se denominam disestereognosia ou astereognosia, respectivamente. Tais alterações possuem como substrato lesões do córtex parietal. Mão astereognóstica é praticamente inútil, mesmo que recupere sua capacidade motora.

A estereognosia só pode ser considerada sinal independente (primária) quando não existe defeito motor que impeça a manipulação do objeto a ser examinado.

SENSIBILIDADE INTEROCEPTIVA

A sensação interoceptiva é aquela proveniente dos órgãos internos. É visceral, geralmente difusa e pobremente localizada. São sensações viscerais especiais como olfação e gustação, cujos receptores estão relacionados com os nervos cranianos e serão discutidos mais adiante.

Terminações sensíveis à dor podem ser encontradas na pleura parietal sob a parede torácica e o músculo diafragma. O pericárdio provavelmente é insensível à dor, mas os vasos do coração são extremamente sensíveis. O peritônio parietal também é sensível, especialmente à distensão, ao passo que o peritônio visceral, não.

Apesar de a dor visceral ocasionalmente ser aliviada por simpatectomia ou gangliectomia, persistem controvérsias a respeito de qualquer diferenciação – anatômica ou fisiológica – entre nervos aferentes somáticos ou viscerais.

O alívio da dor da angina *pectoris* pela secção dos gânglios cervical médio e inferior e torácico superior pode ser efetivo não somente pela interrupção das fibras aferentes simpáticas, mas também pela interrupção das vias eferentes com consequentes vasodilatação, alteração química e diminuição do espasmo. Alívio da dor da dismenorreia e nas crises viscerais por simpatectomia pode ocorrer, em parte, devido ao alívio do espasmo. O alívio da dor da causalgia por bloqueio simpático pode não ser decorrente da interrupção das fibras de dor nos nervos autonômicos, mas à concomitante diminuição do vasospasmo e à interrupção das descargas eferentes autonômicas oriundas do hipotálamo.

O estímulo direto da víscera causa pouca ou nenhuma dor, mas espasmo, inflamação, trauma, pressão, distensão ou ten são podem produzir dor forte possivelmente como resultado do envolvimento do tecido subjacente.

Henry Head delineou as zonas de dor e hiperalgesia (zonas de Head) observadas nas alterações das diversas vísceras. São dores pobremente localizadas e geralmente em áreas distantes das vísceras afetadas.

Alterações gerais da sensibilidade

Não basta perceber que a sensibilidade está alterada, é necessário mapear a alteração para entender onde se situa a lesão. Assim, déficits no território de um único nervo ou dermatomo indicam comprometimento daquele nervo ou daquela raiz. Se a alteração circunda o nervo em padrão de meia e luva sugere polineuropatia. Nestas, se o déficit envolve noção de posição segmentar e parestesia e há queixa de dormência, o comprometimento é de fibras grossas; mas se acomete mais a nocicepção e a termestesia e há queixa de dor ou queimação, o comprometimento é de fibras finas. Se o déficit sensitivo envolve todas as modalidades sensitivas e acomete todos os dermatomos abaixo de um determinado ponto (nível sensitivo), a lesão é uma transecção medular. Se o nível sensitivo é exclusiva ou predominantemente de termoanalgesia com preservação da propriocepção (dissociação siringomiélica), sugere acometimento da metade anterior da medula. Se o nível é apenas proprioceptivo com preservação de dor e temperatura (dissociação tabética), o comprometimento deve ser cordonal posterior. Se há termoanalgesia de um dimídio e perda da propriocepção do outro, estamos diante de hemissecção medular (síndrome de Brown–Séquard). Neste caso o lado da lesão é o da alteração proprioceptiva. Se a sensibilidade da face estiver envolvida de forma cruzada, isto é, hemiface de um lado e o corpo do outro lado, a lesão é no tronco cerebral. Se todas as modalidades de sensibilidade estiverem diminuídas, mas não abolidas, de forma dimidiada incluindo a face, o comprometimento deve ser talâmico. Neste caso é comum que o limiar sensitivo, ou seja, a intensidade de estímulo necessária para evocar a sensação, esteja aumentado, mas, uma vez alcançado, a reação é exagerada (hiperpatia) e pode haver dor espontânea dimidiada. Por fim, se o comprometimento for dimidiado e mais intenso para modalidades sensitivas corticais com preservação das formas elementares, a lesão deve ser cortical. Um achado muito sugestivo de lesão parietal é o fenômeno da extinção em que estímulos simultâneos em áreas homólogas resultam na percepção do estímulo apenas em um dimídio, embora o estímulo individual em cada dimídio possa ser percebido.

Nervos cranianos

São os nervos que se originam no segmento cefálico em oposição aos que emergem da coluna vertebral – nervos raqueanos. São 12 os nervos de cada lado, portanto são pares. Mas não é muito própria a nomenclatura de pares cranianos, pois que não são as únicas estruturas pares do crânio. Também deve ser dada preferência, na descrição das lesões, a “paralisia do abducente direito” ou mesmo “paralisia do sexto nervo craniano direito” em contraposição a “paralisia do sexto par à direita”. A numeração dos nervos cranianos se dá no sentido craniocaudal, como mostra o [Quadro 4.5](#).

Quadro 4.5 Nervos cranianos

- I Olfatório
- II Óptico
- III Oculomotor
- IV Troclear
- V Trigêmeo
- VI Abducente
- VII Facial
- VIII Vestibulococlear
- IX Glossofaríngeo
- X Vago

Nervo olfatório

O soma do receptor do neurônio olfatório reside num epitélio colunar pseudoestratificado localizado na área dorsoventral da cavidade nasal. Dendritos das células receptoras se estendem à superfície epitelial, terminando em botões com cílios não móveis imersos numa camada gelatinosa única. Nos seres humanos os cílios contêm receptores odoríficos de um tipo entre milhares de diferentes subtipos de receptores.

Ativação dos receptores via sistema acoplado proteína-G e AMC cíclico dispara despolarização e propagação de sinais ao longo dos axônios das células olfatórias (I nervo craniano), que convergem em faixas (fita olfatória) e atravessam a lâmina cribriforme, penetrando no bulbo olfatório para formar sinapses de primeira ordem nos glomérulos. Subtipos individuais de receptores convergem para apenas um ou dois glomérulos em cada bulbo. Daí, sinais ascendem principalmente ipsilateralmente para amígdala e córtex sensitivo primário com poucos cruzamentos (a maior parte pela comissura anterior).

Em seres humanos, três sistemas neurais especializados estão presentes dentro de cada câmara nasal: o sistema olfatório principal (I nervo craniano [NC I]), que intermedeia sensações odoríferas/gustativas propriamente, como chocolate, morango, maçã; o nervo trigeminal (V nervo craniano [NC V]), que carrega tanto estímulos químicos e não químicos como sensações somatossensitivas como queimação, frio e irritação; o nervo terminal (nervo craniano 0 [NC 0]), que se apresenta como um plexo neural espalhado na mucosa nasal antes de atravessar a placa cribriforme e penetrar no cérebro anterior, e que tem sua função ainda desconhecida nos humanos. Em alguns roedores a lesão deste plexo altera as funções reprodutivas.

Os pacientes podem perceber as desordens olfativas de modos diferentes. Normosmia é o termo usado para sensação normal da olfação. Anosmia é a ausência da habilidade em sentir esta sensação, enquanto hiposmia se refere à habilidade reduzida em perceber a olfação. Disosmia é uma percepção alterada do cheiro e inclui percepção de odores sem um estímulo presente (fantosmia) e percepção alterada de um odor após apresentação de um estímulo (parosmia e troposmia). Cacosmia é a percepção sempre desagradável de determinado cheiro, estando o estímulo presente ou não.

Várias patologias podem causar disfunção olfativa ([Quadro 4.6](#)). As disfunções da percepção dos odores podem ser divididas em causas condutivas ou sensitivo/neurais. Causas condutivas obstruem a habilidade das partículas odoríferas atingirem os receptores do nervo olfatório. Rinossinusite crônica, pólipos, rinite alérgica, tumores e outras condições bloqueiam o fluxo de ar nas fendas olfatórias.

Quadro 4.6 Exemplos de condições médicas ou disfunções associadas a disfunção olfatória medidas pelos testes quantitativos da função olfativa, particularmente o UPSIT*

Alcoolismo e uso abusivo de outras drogas

Esclerose lateral amiotrófica (ELA)

Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

Doença de Alzheimer

Anorexia nervosa – estágio grave

Câncer de mama – receptor estrogênico positivo
Exposição química
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Fibrose cística
Síndrome de Down
Epilepsia e ressecção do lobo temporal
ELA Guam /doença de Parkinson (DP)/demência
Trauma de crânio
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Doença de Huntington
Síndrome de Kallmann
Psicose de Korsakoff
Esclerose múltipla (EM)
Atrofia de múltiplos sistemas
Carcinoma de nasofaringe
Doença dos nasosseios / rinites
Doença de Parkinson (DP)
Pseudo-hipoparatiroidismo
Psicopatia
Síndrome das pernas inquietas
Esquizofrenia
Desordem Esquizoafetiva
Esquizotípia
Desordem afetiva sazonal
Síndrome de Sjögren
Intervenção cirúrgica/radiológica

* UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test.

(Modificado de: Doty R., Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis and rhinosinusitis. Laryngoscope 2001; 111: 409–23.)

Causas sensitivo/neurais ocorrem devido a lesão ou alteração da sinalização em qualquer ponto da via olfatória, desde os neurônios receptores até os centros processuais altos no cérebro. Exemplos incluem hiposmia por infecção do trato respiratório superior ou trauma de crânio, além de esclerose múltipla e demência de Alzheimer.

Desordens condutivas são frequentemente passíveis de tratamento médico ou cirúrgico (Holbrook EH, Leopold DA. Anosmia: diagnosis and management. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 2003, 11: 54–60).

A ferramenta mais poderosa do clínico frente a um problema da olfação é a história. A queixa de apresentação geralmente é a do paladar alterado. Na verdade uma redução ou perda da olfação resulta na alteração da percepção dos sabores, o que inclui cheiro e sabor.

A maioria das disfunções olfativas é bilateral e decorre de doenças sinonasais. Uma história detalhada e o exame físico, que deve incluir endoscopia nasal (daí a necessidade da avaliação também

do otorrinolaringologista [ORL]), são a chave da investigação das disfunções olfativas.

Já estão disponíveis diversos métodos de baixo custo (estilo “abra e cheire”) para o exame da olfação. Os mais populares são: 40–odorant University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), conhecido comercialmente como Smell Identification Test [ou SIT™]; o 12–odor Brief–Smell Identification Test (B–SIT), ou então o 12 e 3–odor Pocket Smell Test (PST™). O UPSIT é o mais utilizado, já tendo sido administrado a mais de 200 mil pessoas nos EUA e na Europa (Doty RL, Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001; 111: 409–23). O examinando simplesmente abre a embalagem contendo partículas (microencapsuladas) com odores conhecidos, inspira e qualifica o odor. Além de indicar o nível absoluto de função olfativa, normosmia, hiposmia leve, moderada ou severa, ou anosmia total, simuladores podem ser detectados pela inconsistência das respostas.

Outro teste olfatório também muito simples, rápido e prático é baseado na habilidade de se detectar o odor do álcool acondicionado numa embalagem. Com o paciente de olhos fechados, a embalagem é aberta e lentamente aproximada da narina. Ele notifica quando o odor é sentido. O valor da distância se correlaciona com o grau de disfunção olfatória (Davidson TM, Murphy C. Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 123: 591–4).

De modo geral os testes que aferem a percepção dos odores são mais confiáveis (e demoram menos) do que aqueles que aferem o nível de percepção dos odores.

Os seguintes achados, não clínicos, oriundos destes modernos testes, principalmente do UPSIT, puderam ser observados: a) a habilidade em identificar odores apresenta forte base genética, como demonstrado por meio de estudo com irmãos; b) mulheres, em média, já a partir dos 4 anos de idade, identificam odores mais do que os homens, e isso é culturalmente independente; c) perde-se olfação de maneira significativa a partir dos 65 anos de idade. Três quartos dos indivíduos com mais de 85 anos de idade perdem a olfação; d) mulheres geralmente retêm a habilidade olfativa por mais tempo que os homens; e) fumar faz perder a olfação e a recuperação do sentido (que pode demorar anos) depende diretamente do quanto se fumava e da duração do hábito; f) a função olfativa é comprometida tanto no residente urbano quanto em alguns trabalhadores de determinadas indústrias, como a química.

Traumatismo de crânio associa-se, com frequência, a perda olfatória e a diminuição de volume dos bulbos e tratos olfatórios. Perda da olfação também está fortemente associada a alcoolismo, aumento do volume do líquido cefalorraquiano, redução volumétrica dos tálamos (observada em esquizofrênicos) e outros núcleos cinzentos subcorticais. A perda olfatória é diretamente proporcional ao número de placas ativas presentes no sistema nervoso central (SNC) na esclerose múltipla.

Síndrome de Foster Kennedy¹⁸

Em decorrência (habitualmente) de tumores no lobo frontal, meningiomas da goteira olfatória ou da bainha do nervo óptico, e sob o título “*Retrobulbar neuritis as an exact diagnostic sign of certain tumors and abscesses in the frontal lobe*”, Foster Kennedy descreveu o que viria a ser posteriormente considerada uma síndrome neurológica clássica. Trata-se de condição caracterizada por anosmia e atrofia óptica unilateral e ipsilateral associada a papiledema contralateral. A anosmia e a atrofia do nervo óptico se devem à ação direta e compressiva do próprio tumor, ao passo que o edema de papila, ao regime de hipertensão intracranial gerado pelo processo expansivo.

Nervo óptico

A visão é indubitavelmente a mais importante aferência no ser humano. Não é por acaso que, com exceção do IX, X e XII nervos craniais, todos os demais possuem alguma função visual, ocular ou

palpebral. Nos olhos, as ondas luminosas são transformadas em impulsos nervosos à medida que são processadas pelas diversas camadas da retina. A retina é extremamente complexa e, de fato, a célula ganglionar, cujos axônios reunidos formam o nervo óptico, já é o neurônio de terceira ordem da via óptica.

As informações de cada olho trafegam pelos nervos ópticos por certa extensão até que as fibras oriundas das retinas nasais de cada olho cruzam na linha média, no quiasma óptico. Emergem a cada lado do quiasma os trato ópticos que então serão compostos de fibras temporais homolaterais e fibras nasais contralaterais. Este arranjo anatômico permite que no trato óptico direito sejam carreadas informações da retina temporal do olho direito e da retina nasal do olho esquerdo, que, pelo exposto anteriormente, são ditas correspondentes, pois enxergam a mesma metade do campo visual. As fibras no trato óptico carregam informações ao corpo geniculado lateral e de lá nasce a via geniculocalcarina (radiações ópticas), que leva estas informações para o córtex visual primário (área 17 de Brodmann) homolateral, onde, por fim, são processadas e ganhamos a consciência da visão. Em conclusão, cada hemisfério cerebral recebe informações da retina ipsilateral e contralateral e do campo visual contralateral. Um pequeno contingente de fibras do trato óptico desce ao mesencéfalo em direção ao núcleo pré-tectal para servir de aferência ao reflexo pupilar e ao colículo superior para aferência de reflexos visuais como os de movimento de olhos e cabeça em resposta a estímulos visuais.

Em geral, os distúrbios visuais são rapidamente percebidos pelos pacientes, e pistas podem surgir já na anamnese. O termo cegueira é utilizado para perda da visão de qualquer tipo, e amaurose para aquelas por lesão do nervo óptico ou das vias visuais. Ambliopia é uma disfunção oftalmológica com perda ou diminuição de visão na ausência de lesão estrutural. Ocorre, por exemplo, quando diferenças superiores a 2,0 dioptrias entre os dois olhos – sejam por miopia, hipermetropia ou astigmatismo – promovem uma interação binocular anormal, acarretando o fenômeno de supressão na visão do olho mais ametrópico e sua consequente ambliopia. Escotomas são áreas cegas. Nos escotomas negativos ou verdadeiros o paciente nada enxerga nesta região do campo visual. O ponto cego da retina corresponde ao disco óptico e, como não existem receptores visuais nesta região, é um escotoma fisiológico. Os escotomas positivos são decorrentes de hemorragias ou exsudatos que impedem a chegada de luz ao trecho de retina subjacente e são percebidos pelo paciente como pontos escuros.

O exame do nervo óptico inclui a acuidade visual, a campimetria, a fundoscopia, além dos reflexos mediados pelo nervo óptico. Constitui-se boa prática examinar primeiro cada um dos olhos individualmente.

A acuidade visual representa a clareza e a nitidez com que enxergamos e é dada pelo limite de discriminação espacial de dois pontos próximos, porém distintos. Quanto melhor a acuidade, menor será o alcance em que o indivíduo distingue a distância entre os dois pontos. Para melhor compreensão, compare a letra c e a letra o. Se houver queda da acuidade visual e o paciente não perceber a distância entre os extremos da letra c, esta poderá ser lida como letra o. Observe que defeitos de refração influenciam nossa percepção visual de modo que devem ser corrigidos antes do exame de acuidade. Se o defeito de refração (ametropia) não puder ser corrigido, por exemplo, quando o paciente está sem seus óculos, uma alternativa é fazer o exame por meio do *pinhole*. Ocorre que, quando olhamos através de um orifício bem pequeno, apenas os raios centrais, que não necessitam serem refratados, alcançam o olho, contornando o distúrbio de refração. Por este motivo os pacientes amétropes instintivamente cerram parcialmente as pálpebras para enxergar melhor. Afastada qualquer interferência de problemas refrativos, a perda de nitidez refletirá queda da acuidade visual. O teste padrão (Snellen) consiste em fazer o paciente ler um cartaz padronizado (impresso ou projetado) cujas linhas são compostas por sequências de letras que não formam palavras. Cada linha é impressa com tipos progressivamente menores e, ao final de cada uma, há uma numeração correspondente à distância em que indivíduos com acuidade normal conseguem ler a mesma. O paciente deve ficar a 6

m (20 pés) do cartaz e ler cada linha. A última linha lida sem erros marca o limite da acuidade visual do paciente. Assim, se o paciente lê a 20 pés a linha discriminada como 20, dizemos que sua acuidade é 20/20. Se apenas consegue ler a 20 pés o que normalmente se lê a 40 pés, sua acuidade será 20/40. Esta relação, no entanto, não é uma fração real, apesar da notação utilizada, e uma acuidade de 20/40 não representa a perda de 50% da acuidade. Para exames à beira do leito existe uma versão em miniatura que consiste em um cartão (Rosenbaum) que o paciente deve tentar ler a uma distância de 36 cm.

A campimetria consiste na avaliação da extensão do campo visual. Há métodos computadorizados que aferem não somente o campo visual como um todo, mas também, e apenas, as porções mais centrais (maculares). Aqui nos deteremos no mais simples: a campimetria por confrontação. O objetivo é comparar o campo visual do examinador com o do paciente, admitindo que o examinador tenha seus campos visuais preservados. Para sua execução o examinador deve postar-se de frente para o paciente afastado cerca de 50 a 70 cm (uma braçada) e de modo que seus olhos estejam na mesma altura dos do paciente. A seguir, solicita-se que o paciente cubra um dos olhos e o examinador fechará o seu próprio do lado oposto.

O método mais sensível de detectar defeitos do campo visual por confrontação é utilizando-se um estilete com uma pequena esfera (ideal de 5 mm) vermelha na ponta. Este método possui sensibilidade de 73% quando em comparação com a perimetria computadorizada. O teste de “mexer os dedos” com intuito de acessar defeitos dos campos visuais no mesmo estudo mostrou sensibilidade de somente 40%, enquanto o emprego de um estilete com a bolinha branca de 20 mm foi 48% sensível. Examinar mexendo os dedos no campo periférico, além de reduzir drasticamente a sensibilidade do exame, não afere em nada o campo de visão central. Acessar cada olho por vez e mover o alvo lentamente vindo da periferia enquanto se pergunta ao paciente quando a cor vermelha é identificada é melhor do que perguntar quando avista a ponta do estilete; ele inicialmente verá a esfera como preta (na periferia), onde não existem cones sensíveis à cor. O mesmo alvo pode então ser mostrado (fixo) em múltiplos pontos. A esfera vermelha, por estimular poucos cones, menos que a esfera branca, detecta déficits mais sutis.

Outra maneira rápida de se testar o campo visual central é com a grade de Amsler ([Figura 4.10](#)). A uma distância de 40 cm o paciente olha, com um dos olhos de cada vez, para o ponto central e procura identificar distorções ou perda do campo visual central.

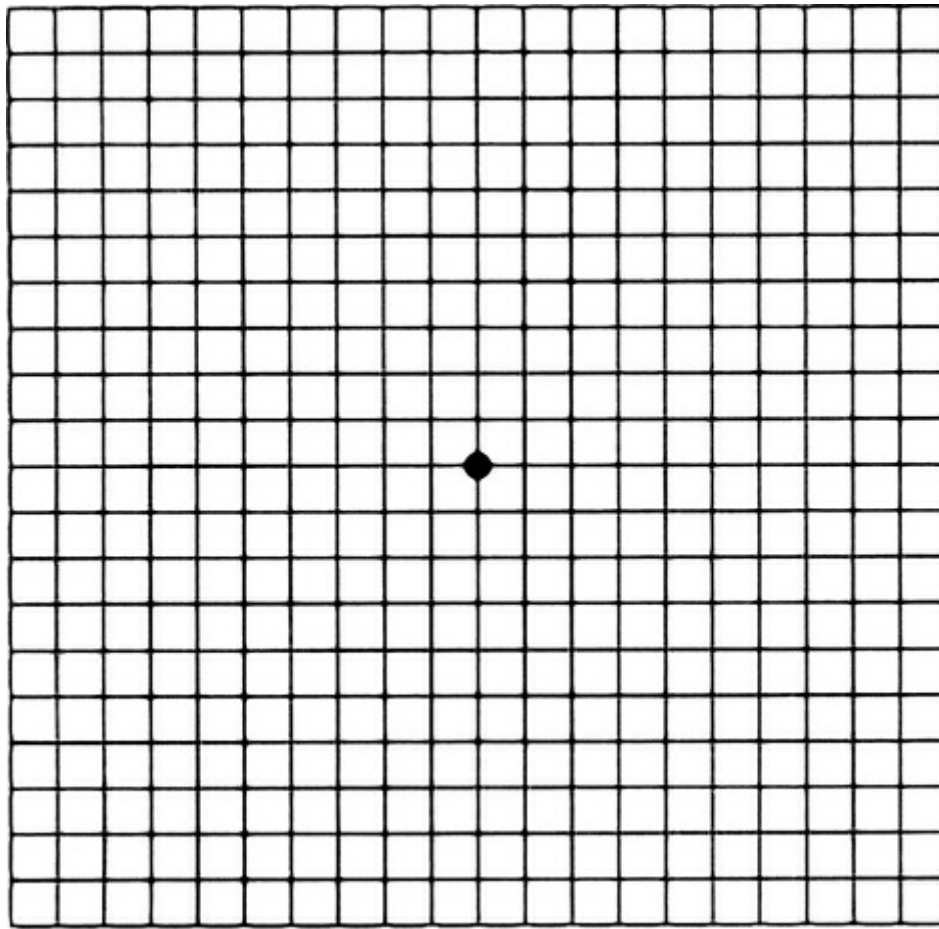


FIGURA 4.10 Grade de Amsler. Útil para lesões na retina.

Caso suspeite de um defeito quiasmático, compare cuidadosamente a acuidade para visão de cores pelo meridiano em cada olho utilizando dois estiletes de exame simultaneamente de cada lado do meridiano e tanto acima como abaixo do eixo horizontal (Cooper SA., Metcalfe RA. Assess and interpret the visual fields at the bedside. Pract Neurol 2009; 9: 324–34).

As lesões retroquiasmáticas envolvendo fibras da retina nasal e temporal do mesmo olho levam a amaurose. Se a lesão for pós-quiasmática, envolvendo fibras da retina temporal homolateral e da retina nasal contralateral, haverá hemianopsia contralateral, isto é, perda da metade contralateral do campo visual. Portanto, lesões no trato óptico direito levam à hemianopsia esquerda. Esta hemianopsia é dita homônima, pois as fibras envolvidas privam o paciente da mesma região do campo visual, no exemplo, a região esquerda. Se a lesão for quiasmática, em geral, por tumores hipofisários, haverá lesão das fibras nasais de ambos os olhos com preservação das fibras temporais. Neste caso, o paciente perderá a visão dos campos temporais direito e esquerdo. Como são áreas diferentes e não superponíveis, esta hemianopsia é dita heterônima, e, por envolver ambos os campos temporais, é denominada bitemporal. Muito menos provável, mas não impossível, é a hemianopsia heterônima binasal que surgiria por conta de comprometimento em ambos os contingentes de fibras temporais, como, por exemplo, em consequência de aneurismas em ambas as carótidas internas.

Observe que o paciente provavelmente desconhece a anatomia das vias visuais e, se sentir dificuldade de enxergar os objetos situados à direita, poderá interpretar e relatar como problema no olho direito.

Como nas radiações ópticas que levam às informações dos corpos geniculados laterais ao córtex estriado as fibras estão mais espalhadas, pode ocorrer a quadrantanopsia, em que apenas um quarto do campo estará comprometido. As lesões situadas no lobo parietal ou na parte superior do lobo

temporal podem causar quadrantanopsia inferior, enquanto as que atingem a parte inferior do lobo temporal podem causar quadrantanopsia superior.

Na campimetria podem ainda ser detectadas hemianopsias altitudinais ou horizontais que sugerem oclusão da divisão superior ou inferior da artéria central da retina causando hemianopsia altitudinal inferior ou superior, respectivamente, quando unilateral, e lesão do córtex occipital, quando bilateral.

A fundoscopia (direta ou indireta) é um método simples e não invasivo que permite a visualização direta da papila ou disco óptico, isto é, da porção distal do nervo óptico. Para realizá-la solicite que o paciente fixe seu olhar em um objeto imóvel diretamente à frente. Aproxime-se pela lateral, a cerca de 15° deste eixo de fixação. Com sorte, nesta angulação você verá imediatamente a papila. Caso contrário, siga os vasos até sua confluência na papila óptica. Ao examinar o olho direito, use o polegar esquerdo para segurar a pálpebra do paciente, sua mão direita para empunhar o oftalmoscópio e seu olho direito para o exame. Ao examinar o olho esquerdo, alterne seu olho examinador para o esquerdo e preferencialmente também empunhe o oftalmoscópio com a mão esquerda. Para evitar reflexos de luz durante o exame aproxime o máximo possível seu oftalmoscópio da córnea do paciente. Outra maneira de diminuir a ocorrência destes reflexos é reservar o diafragma mais aberto, que gera um feixe luminoso mais largo, para pacientes com as pupilas dilatadas. E, se as pupilas estiverem com diâmetro médio ou mióticas, regule o aparelho para um feixe mais estreito.

O disco óptico é uma região mais clara com tons róseos ou amarelados que apresenta um centro mais claro ainda (escavação fisiológica). A papila distingue-se do restante da retina não apenas pela diferença de cor, mas também por apresentar bordos bem delimitados e nítidos.

O edema de papila pode significar papilite, indicando neurite óptica, ou papiledema, sugerindo hipertensão intracraniana. Em ambos os casos o achado fundoscópico característico é o borramento dos bordos da papila ([Figura 4.11](#)).

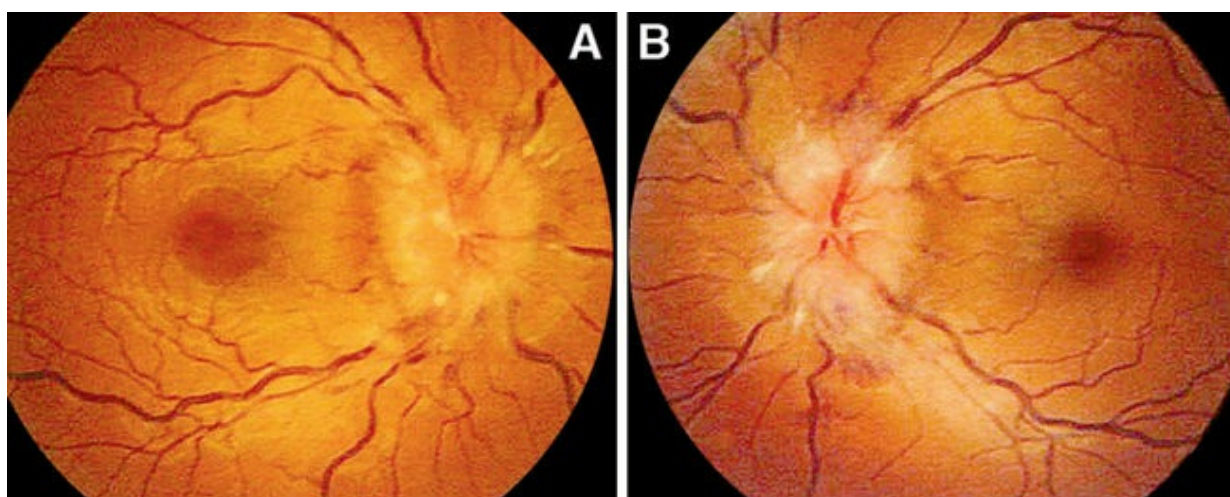


FIGURA 4.11 Edema do disco óptico bilateral secundário à hipertensão intracranial idiopática.

Embora outros achados fundoscópicos possam facilitar o discrimine, como o ingurgitamento venoso mais típico do papiledema ou o fato de ser unilateral mais típico da papilite, o diagnóstico diferencial pode mostrar-se um desafio. Uma boa regra prática, que se baseia no fato de que a perda visual é mais precoce na papilite e mais tardia no papiledema, é a seguinte:

- se o médico vê (o edema de papila), e o paciente vê (enxerga), trata-se de papiledema;
- se o médico vê (o edema de papila), e o paciente não vê (queda da acuidade visual), trata-se de neurite óptica;

- se o médico não vê (o edema de papila), e o paciente não vê (queda da acuidade visual), trata-se de neurite retrobulbar.

A atrofia óptica caracteriza-se por aumento da escavação fisiológica e é identificada pela presença de palidez da papila não restrita à sua região central.

Lembre-se de pesquisar a presença de pulso venoso. Sua ausência não tem grande significado, mas a sua presença é indicativa de pressão intracraniana normal.

Entre os reflexos que envolvem o nervo óptico, os mais importantes são o fotomotor (direto e consensual), a acomodação/convergência e o visuopalpebral.

O reflexo fotomotor (aferência pelo óptico e eferência pelo oculomotor) pode ser testado com uma lanterna de bolso ou com o próprio oftalmoscópio. Sempre caminhe com a lanterna da periferia para a posição em frente ao olho. A iluminação de olho leva à constrição pupilar homolateral (fotomotor direto) e contralateral (fotomotor consensual). Se houver lesão unilateral do óptico, a pupila do olho afetado só se contrai consensualmente, e não quando diretamente iluminada. Anteriormente comentamos que algumas fibras do trato óptico descem em direção ao mesencéfalo antes que aquele alcance o corpo geniculado lateral para mediar o reflexo fotomotor. Sabemos também que lesões pós-quiasmáticas levam à hemianopsia. Ocorre que, se a lesão pós-quiasmática for antes do corpo geniculado, tanto a informação visual quanto as fibras para o reflexo fotomotor estarão comprometidas. Neste caso, se o examinador iluminar obliquamente um dos olhos do paciente a partir do campo visual comprometido, não haverá resposta pupilar (fenômeno hemianópico de Wernicke). Se o acometimento das vias visuais for do corpo geniculado em diante, o reflexo pupilar estará sempre preservado, independentemente de a origem do feixe luminoso ser no campo hemianópico ou não. Em pacientes com neurite óptica podemos encontrar o sinal pupilar de Marcus Gunn, em que a pupila do olho acometido não sustenta a constrição ou até se dilata enquanto permanece diretamente iluminada. Neste caso a resposta consensual ao se iluminar o olho sadio pode ser mais pronta e persistente que a resposta à iluminação direta do olho comprometido. Estas alterações são mais facilmente observadas se iluminarmos de forma rápida e alternada cada olho.

O reflexo de acomodação/convergência (aferência pelo óptico e eferência pelo oculomotor) consiste em solicitar ao paciente que, com ambos os olhos abertos, fixe um ponto distante pelo menos 6 metros. A seguir o examinador pede que o paciente olhe para o próprio nariz. Isto promoverá a convergência de ambos os olhos, que é visível, e a acomodação com contração do músculo ciliar que não é percebida clinicamente. Além da convergência ocorrerá miose, a qual se discute se de fato trata-se de um reflexo ou sincinesia. A pupila de Argyll Robertson não reage à luz nem direta e nem consensualmente, mas contrai-se durante a acomodação/convergência. Característica da neurosífilis, pode ser encontrada, todavia, em outras condições, como esclerose múltipla e mesmo diabetes. A pupila tônica de Adie pode ser confundida com a pupila de Argyll Robertson por reagir melhor à acomodação do que à luz. Difere pelo fato de a resposta fotomotora não estar abolida, mas leva a uma contração lenta e dependente de estímulo prolongado. Se o paciente é colocado no escuro, a dilatação também se dará de forma gradual.

Lembre-se de que a fundoscopia é o único exame não invasivo que permite observar claramente um nervo (óptico), vasos sanguíneos (artérias e veias) e uma porção viva do tecido nervoso (a retina).

Nervos oculomotor, troclear e abducente

Estes nervos controlam a movimentação ocular e são avaliados em conjunto. Seis são os músculos extrínsecos do olho, sendo que seus movimentos e inervação ocorrem como descritos no [Quadro 4.7](#).

Quadro 4.7 Músculos extrínsecos do olho e seus movimentos

Músculo	Desloca o olho	Nervo
Reto superior	Para cima (mirada lateral)	Oculomotor
Reto inferior	Para baixo (mirada lateral)	
Reto medial	Medialmente	
Obliquo inferior	Para cima (mirada medial)	
Obliquo superior	Para baixo (mirada medial)	TrocLEAR
Reto lateral	Lateralmente	Abducente

Uma boa dica é lembrar que os músculos retos tracionam o olho na direção de seus nomes e os oblíquos, na direção oposta aos seus nomes (reto superior para cima, oblíquo superior para baixo etc.). Contudo perceba que, embora cada músculo seja o agonista do movimento descrito, todos colaboram entre si para garantir a precisão dos movimentos oculares. Além disso, o oculomotor controla ainda os músculos elevador da pálpebra, ciliar e constritor da pupila, sendo o primeiro somático e os demais autonômicos.

Na anamnese, o paciente pode queixar-se de diplopia (visão dupla). Normalmente os nossos olhos, por meio do reflexo de fusão, posicionam-se de tal forma que as imagens captadas por nossas retinas sejam perfeitamente superponíveis, permitindo que ganhem a visão de profundidade sem o inconveniente da visão dupla. Na maior parte do tempo isto significa manter os eixos oculares paralelos durante os movimentos. O movimento em que um olho acompanha o outro se denomina mirada conjugada, sendo que o controle da mirada horizontal localiza-se na ponte e o da mirada vertical, no mesencéfalo. Apenas ao focarmos objetos muito próximos estes eixos se cruzam enquanto convergirmos os olhos. Mesmo alterações discretas no desempenho dos músculos extraoculares podem levar a diplopia, inclusive antes que o examinador seja capaz de notar a perda do paralelismo ocular. A diplopia e o desvio ocular aumentam quando o paciente tenta mirar os olhos na direção da ação principal do músculo envolvido. Quando o paciente fecha qualquer um dos olhos, a segunda imagem some, e não raro o paciente tende a fazê-lo espontaneamente tal o incômodo que a diplopia causa. Uma exceção a esta regra decorre de afecções intraoculares como subluxação de cristalino. Neste caso, cobrir o olho não altera a diplopia, mas cobrir o acometido a extingue. Do contrário, se o paciente mantém a diplopia ao cobrir alternadamente qualquer dos olhos, pode sugerir conversão histérica. Note que a poliopia (múltiplas imagens), ainda que também sugestiva de histeria, pode ocorrer em lesões occipitais corticais.

O exame começa na inspeção da posição ocular. O indivíduo normal ao olhar diretamente para frente, posiciona seus olhos em eixos paralelos.

Se houver paralisia completa do nervo oculomotor, dado o desequilíbrio de forças, o olho acometido ficará ao sabor dos músculos remanescentes e, portanto, naquele, perceberemos ptose palpebral, midríase fotoplégica, além de desvio lateral e discretamente para baixo. Nem sempre, porém, o acometimento será completo e podemos observar dissociações como no caso da compressão resultante de hérnia uncal ou aneurisma da comunicante posterior causando midríase e paralisia da acomodação sem prejuízo da movimentação extraocular (oftalmoplegia interna) ou, em contraposição, o desvio ocular típico com preservação pupilar em consequência do diabetes. Esta dissociação se dá pelo fato de as fibras parassimpáticas responsáveis pela constrição pupilar estarem distribuídas na

porção mais externa do nervo oculomotor. A paralisia nuclear do oculomotor também tem suas particularidades, pois o elevador da pálpebra é controlado por ambos os núcleos oculomotores, e o reto superior é controlado pelo núcleo contralateral. Nesta situação podemos encontrar ptose parcial, porém bilateral. Se a lesão do núcleo do oculomotor se estende dorsalmente e envolve o núcleo de Edinger–Westphal, ocorrerá oftalmoplegia interna.

Na paralisia do troclear observamos o comprometimento do músculo oblíquo superior e consequente dificuldade de olhar para baixo, particularmente quando o olho está aduzido. As principais queixas do paciente são para descer escadas e ler. O desvio ocular para cima, se houver, é discreto. O sinal de Bielschowsky consiste em desvio da cabeça para frente e contralateralmente à paralisia do oblíquo superior acompanhado de desvio do queixo para o ombro do lado comprometido. Esta postura melhora a diplopia. Observe que as fibras do troclear decussam ainda dentro do tronco e, portanto, na lesão nuclear a paralisia do oblíquo superior é contralateral.

Na paralisia do abducente ocorre perda da ação do reto lateral com nítido desvio oculomedial ([Figura 4.12](#)) e a face tende a desviar-se para o lado da lesão.



FIGURA 4.12 Estrabismo convergente (esotropia) à custa de paralisia do VI nervo cranial à esquerda.

Dada as suas relações anatômicas com as fibras do nervo facial, as lesões do núcleo do abducente podem-se acompanhar de sintomas faciais. Cumpre lembrar que o trajeto do nervo abducente é bastante acidentado e sua paralisia isolada pode ocorrer na hipertensão intracraniana, sendo, neste caso, um falso sinal de localização.

Quando os eixos oculares perdem o paralelismo, dizemos que há estrabismo. O estrabismo pode ser concomitante, isto é, o desvio angular não varia com a mudança da mirada, ou paralítico, no qual o desvio angular aumenta quando a mirada se faz no sentido da ação principal do músculo comprometido. No estrabismo concomitante, normalmente presente desde o nascimento ou a infância, a imagem do olho acometido é suprimida, e o paciente não se queixa de diplopia.

Para a exploração dinâmica dos músculos e nervos oculares, pedimos ao paciente que siga um alvo em movimento (movimento de perseguição), olhe para alvos fixos, porém em posições diferentes do campo visual (movimento sacádico), e focalize um alvo próximo (convergência). Para tanto

procedemos ao exame simultâneo de ambos os olhos. Para a análise dos movimentos de perseguição a ponta de uma caneta ou mesmo a ponta do dedo do examinador pode ser o alvo a ser seguido. O examinador pede ao paciente que siga o alvo escolhido enquanto este é deslocado no sentido horizontal e depois vertical. Para os movimentos sacádicos, o examinador combina com o paciente que, conforme o primeiro disser nariz ou dedo, o segundo deverá olhar para o nariz ou o dedo do examinador, que será colocado fixo nos quatro quadrantes. Para o exame de convergência o examinador solicita que o paciente olhe o seu dedo (do examinador) enquanto o aproxima dos olhos do paciente.

Nistagmo são oscilações involuntárias rítmicas dos olhos. Pode ser fisiológico, como o optocinético e o labiríntico, sendo que estes são induzidos, ou patológico, que é espontâneo. O nistagmo patológico pode ser decorrente de diversas alterações, incluindo lesões oculares, vestibulares, cerebelares, no tronco cerebral, tóxicas e pode até mesmo ser congênito. O nistagmo ligado à deficiência visual ou a permanente exposição a ambientes com pouca luz (nistagmo dos mineiros) é pendular, ou seja, a velocidade da oscilação é igual nos dois sentidos da oscilação. Os nistagmos mais comuns, no entanto, são bifásicos e possuem um componente rápido em um sentido e lento no inverso. A direção do nistagmo é dada pelo componente rápido, mais perceptível. Nistagmo presente já na mirada central, não variando a direção em função da mirada, aumentando na direção do componente rápido, suprimidos com a fixação visual, acompanhado de vertigens intensas e paroxísticas, sugere comprometimento periférico. Do contrário, quando se torna visível apenas nas posições excêntricas do olho e com a fixação visual, mudando a direção em função da mirada e acompanhado de sinais de comprometimento de tronco ou cerebelo, sugere comprometimento central.

O fascículo longitudinal medial é a estrutura que integra os núcleos dos nervos oculares aos centros de mirada conjugada horizontal e vertical e ainda recebe diversas conexões, entre elas, vestibulares e trigeminais. A lesão do fascículo longitudinal causa dissociação da mirada conjugada para o lado oposto, de modo que o olho ipsilateral não aduz e, portanto, não acompanha a abdução do olho contralateral, que em geral apresentará nistagmo na direção da abdução. No entanto, no teste de convergência, podemos perceber que ocorre adução e, portanto, o reto medial está preservado. Este quadro é denominado paralisia internuclear. Se unilateral, pode ser vascular ou desmielinizante; se bilateral, tende a ser desmielinizante. Quando ocorre lesão do fascículo longitudinal medial associado a comprometimento da formação reticular pontina paramediana (centro da mirada conjugada horizontal) do mesmo lado, perceberemos que o olho ipsilateral não fará movimentos conjugados horizontais, isto é, não aduz nem abduz (um), e o contralateral somente abduz (meio), constituindo a “síndrome um e meio”.

Já vimos os reflexos cuja aferência se dá pelo óptico, mas há outros cujas alças eferentes envolvem os nervos oculares.

O componente simpático da pupila pode ser testado verificando-se se a anisocoria se instala ou piora no ambiente escurecido; neste caso, no lado comprometido não ocorre dilatação da pupila. Nesta situação pode ser pesquisado o reflexo cilioespinal, que consiste na midríase induzida pelo estímulo nociceptivo na pele do pescoço. Se a miose for acompanhada de diminuição da rima palpebral e enoftalmia, estamos diante da síndrome de Claude Bernard Horner.

Nervo trigêmeo

O quinto nervo craniano é responsável pela somestesia da face e das mucosas oral e nasal, bem como dos dois terços anteriores da língua. O território trigeminal de sensibilidade limita-se com o da segunda raiz cervical por uma linha imaginária que liga os meatos acústicos externos, passando pelo vértex. O ângulo da mandíbula é de inervação raquidiana, bem como as partes posterior e inferior do pavilhão

auricular. O nome (trigêmeo) advém do fato de possuir três divisões: oftálmica, maxilar e mandibular. A sensibilidade que emana da fronte, pálpebra superior, olhos, órbita, parte anterior e medial do nariz e parte superior da cavidade nasal é captada pela divisão oftálmica. A divisão mandibular provê a sensibilidade da pálpebra inferior, asa do nariz, lábio superior e porção superior das bochechas, parte inferior da cavidade nasal e superior da oral, incluindo os dentes. A porção mandibular supre o restante da face, parte inferior da cavidade oral, incluindo os dois terços anteriores da língua. Além disso, a divisão mandibular possui um componente motor que supre a musculatura da mastigação: o masseter, temporal superficial e pterigóideos medial e lateral.

Cumpra lembrar que as diversas modalidades somestésicas são processadas ao longo de uma grande extensão do tronco cerebral e medula cervical alta. Os impulsos proprioceptivos no núcleo do trato mesencefálico do trigêmeo, os impulsos táteis (geral e discriminativo) no núcleo principal do trigêmeo e os estímulos térmicos e nociceptivos no núcleo do trato espinal do trigêmeo que desce até o terceiro ou quarto segmentos cervicais. Esta distribuição pode originar perda dissociada da sensibilidade na face, conforme o nível do comprometimento. Assim, lesões na região dorsolateral do bulbo levam a perda de dor e temperatura ipsilateral com preservação do tato.

O exame da porção sensitiva do trigêmeo segue o mesmo paradigma de estímulos já descrito durante o exame da sensibilidade.

O exame da parte motora consiste em solicitar ao paciente que contraia com força a mandíbula de encontro à maxila enquanto palpamos o masseter e o temporal superficial, abra a boca contra resistência e faça movimentos de lateralização da mandíbula (didução) para testar os músculos pterigóideos. Também podemos verificar a impressão dentária dos molares ao interpormos um abaixador de língua entre os maxilares e solicitarmos que o paciente feche a boca com força. Note-se que na paralisia unilateral do trigêmeo observa-se o desvio homolateral da mandíbula quando se solicita ao paciente que abra a boca.

O reflexo corneano ou corneopalpebral consiste em tocar leve e cuidadosamente a córnea (o toque na esclera pode ser falso-negativo) com uma pequena mecha de algodão umedecido, e espera-se que em resposta o paciente pisque direta e consensualmente. Peça ao paciente que olhe na direção oposta ao olho que irá testar e aborde o olho pela lateral. Estes cuidados procuram evitar que o paciente pisque pela visão do objeto que se aproxima antes do toque. Lembre-se de que, pelo menos em alguns pacientes, a metade inferior da córnea é suprida por V2 (ramo maxilar) do nervo em questão. Teste sempre as duas porções.

Nervo facial

O nervo facial é responsável pelas inervações: motora da musculatura da mímica, autonômica das glândulas lacrimal, sublingual e submandibular e gustativa dos dois terços anteriores da língua. Há também um pequeno componente exteroceptivo cujas conexões centrais são o trato descendente do trigêmeo e seu respectivo núcleo, e a área suprida corresponde ao meato acústico interno.

A musculatura da mímica apresenta inserção na pele, de modo que a sua contração não move segmentos ósseos, mas segmentos cutâneos. A combinação resultante dos diversos segmentos contraindo e relaxando resultam em nossa expressão facial. É certo que esta musculatura em grande parte é submissa ao domínio volitivo e podemos intencionalmente mudar nossa expressão facial. Entretanto a influência do estado emocional é tão marcante, que qualquer pessoa pode ler as mais diversas e eventualmente concomitantes emoções simplesmente ao avaliar a expressão facial daqueles com quem se relaciona.

A contração volitiva desta musculatura está sob controle do giro pré-central e segue ao núcleo do facial por meio do feixe corticonuclear, que por sua vez acompanha o mesmo trajeto das fibras

piramidais até o nível dos núcleos dos nervos cranianos que controlam. A contração muscular de natureza emocional, por sua vez, origina-se em diversos sítios, entre os quais o córtex motor suplementar (área 6), os núcleos da base e o hipotálamo.

O núcleo motor do facial é dividido em uma porção ventral que controla a metade inferior ipsilateral da face, incluindo o músculo platisma e a metade inferior do músculo orbicular do olho; e uma porção dorsal que controla a metade superior da face, incluindo o músculo frontal e a metade superior do orbicular do olho. A porção ventral recebe inervação cortical contralateral enquanto a porção dorsal recebe contribuições de ambos os hemisférios. Este detalhe é importante, pois o comprometimento supranuclear (central) atinge apenas a metade inferior da hemiface contralateral, enquanto o comprometimento nuclear ou infranuclear (periférico) atinge toda a hemiface ipsilateral. Toda paralisia facial periférica afetará a movimentação volitiva e emocional, e apenas na modalidade central podemos notar eventual dissociação.

Durante a anamnese o paciente pode queixar-se de desvio dos lábios para um dos lados e dificuldade para beber e conter líquidos na boca, indicando, portanto, dificuldade para fechar o olho aparecerá apenas no comprometimento periférico. Os outros componentes do facial (autônomo e sensitivo), quando afetados, indicam acometimento periférico, mas não costumam ter expressão na anamnese com duas possíveis exceções: prejuízo da lacrimação, que pode levar a xerofthalmia e irritação conjuntival, e dor no meato acústico externo. A deficiência da lacrimação no contexto da paralisia facial periférica demanda especial atenção, pois aumenta o risco de lesão da córnea. Ao contar sua história, a dificuldade para emitir os fonemas oclusivos bilabiais (/b/, /p/, /m/) pode ser percebida pelo examinador atento, pois tenderão a adquirir uma característica soprada.

Na inspeção podemos notar a assimetria de face. O apagamento das rugas e sulcos tende a conferir aparência mais calma e jovem no lado paralisado¹⁹. Não surpreende, portanto, a busca por aplicação de toxina botulínica com finalidade estética. Procure observar o paciente, ainda durante a anamnese, para verificar se desvio da comissura labial está presente ao sorrir espontaneamente e ao falar. A face sem expressão do indivíduo parkinsoniano não retrata a verdadeira paralisia e o paciente pode executar todos os movimentos faciais quando solicitado. Tenha em mente que dificuldade simultânea para abrir e fechar os olhos, principalmente se bilateral, é achado sugestivo de miopatia ou distúrbio da junção neuromuscular (miastenia).

A exploração da motricidade é feita solicitando-se ao paciente que execute diversos atos com a musculatura da mímica. Peça para levantar as sobrancelhas e avalie a simetria das rugas da fronte. Peça para fechar os olhos. Em função de uma sincinesia que promove o giro ocular para cima, na maioria das vezes, ao fecharmos os olhos, havendo acometimento periférico do nervo facial, não ocorrerá oclusão palpebral, mas o giro ocular se dará de tal forma que a esclera continuará exposta (Sinal de Bell)²⁰. Na disfunção parcial do nervo em questão ocorrerá o sinal dos cílios de Barré. Solicite que o paciente infle as bochechas sem deixar o ar escapar, enquanto você as comprime com os dedos, e que mostre os incisivos, como em um sorriso forçado, e a seguir que abra a boca. Demonstre. Estas manobras evidenciam facilmente o desvio da comissura labial.

Ao ocluir as pálpebras com força, devido ao comprometimento do nervo facial e à fraqueza do músculo orbicular, os cílios se expõem mais do lado parético (neste caso, à direita).

A percussão da glabella promove contração reflexa dos orbiculares dos olhos. No indivíduo com acometimento facial periférico a resposta será limitada apenas ao lado preservado. Observe, porém, que este reflexo tende a sumir se repetido algumas vezes. A persistência denomina-se sinal de Myerson e é observada em pacientes parkinsonianos e na exacerbação dos reflexos axiais da face em distúrbios do lobo frontal.

Estímulos sonoros intensos e súbitos, como bater palmas, promovem o fechamento das pálpebras

por meio do reflexo cocleopalpebral. Este reflexo é particularmente importante quando testado em crianças e sua ausência pode indicar surdez congênita.

O reflexo trigeminofacial consiste no fechamento dos olhos em resposta a estímulos dolorosos na face. Na avaliação do coma, o comprometimento facial pode ser testado mediante compressão da crista supraorbital, que leva à contração do orbicular dos olhos e retração dos lábios apenas do lado preservado.

A área suprida pelas fibras sensitivas gerais do facial é pequena e, ainda assim, compartilhada com outros nervos cranianos (glossofaríngeo e vago), e não costuma ser testada. Se houver queixa de dor no meato acústico externo e a inspeção do mesmo revelar vesículas, a hipótese é de síndrome de (James) Ramsay Hunt por conta de envolvimento herpético do gânglio sensitivo do facial (gânglio geniculado).

A gustação dos dois terços anteriores da língua pode ser testada com um *swab* cuja ponta foi umedecida com soluções que apresentem um dos sabores básicos (salgado, doce, azedo e amargo). Combine com o paciente um número para cada sabor ou disponha à sua frente etiquetas com os sabores a serem testados. Peça ao paciente que protraia a língua, segure a ponta usando gaze e seque o dorso da língua também com gaze. Toque com o *swab* na língua e peça-lhe que identifique o sabor apresentado mostrando o número de dedos combinado ou apontando a etiqueta correspondente. Examine uma hemilíngua por vez e cuide para não aplicar uma quantidade excessiva, uma vez que se a solução se espalhar para a hemilíngua oposta e esta apresentar gustação preservada, sua interpretação do teste estará comprometida. No ambiente hospitalar é muito fácil encontrar soluções com cloreto de sódio e glicose para os sabores salgado e doce.

A produção de saliva, ainda que abolida nas glândulas sublingual e submandibular ipsilaterais à lesão do nervo facial, dificilmente será motivo de queixa, pois restarão as homólogas contralaterais, as parótidas (inervadas pelo glossofaríngeo) e as pequenas glândulas espalhadas pela mucosa oral. O teste da função salivar pode ser realizado pingando-se uma gota de limão ou solução saturada de cloreto de sódio no dorso da língua e levantando-a imediatamente de modo a expor as carúnculas sublinguais que dão saída à saliva oriunda das glândulas sublingual e submandibular. Espera-se imediata e abundante produção de saliva.

A semiologia do nervo facial presta-se à localização topográfica acurada do comprometimento do nervo dentro do canal do mesmo nome:

- lesões proximais à saída do ramo petroso superficial maior levam a perda de todas as funções do facial (lacrimação, salivação, gustação e motricidade facial). Se envolver o gânglio geniculado, acrescenta-se dor no meato acústico externo. Podem ocorrer também hiperacusia e aumento da sensibilidade acústica, sobretudo aos baixos tons, por perda da ação do estapédio;
- lesões entre a saída do ramo petroso superficial maior e o ramo corda do tímpano preservam a lacrimação, mas comprometem a salivação, a gustação e a motricidade facial. Este segmento pode ser subdividido em dois pela saída do ramo estapédio, de tal forma que a hiperacusia pode ser encontrada se a lesão for proximal à saída deste ramo;
- lesões após a saída da corda do tímpano comprometem apenas a motricidade facial. Convém lembrar que a hanseníase pode comprometer os ramos terminais e exclusivamente motores do facial de forma isolada, ocasionando uma paralisia ramuscular deste nervo e déficit motor isolado do músculo ou músculos supridos pelo ramo em questão.

Também podemos encontrar fenômenos irritativos do facial: espasmo hemifacial pós-paralítico ou secundário a compressão vascular, discinesias por acometimento extrapiramidal e riso sardônico no tétano.

Nervo vestibulococlear

O **VIII** nervo craniano, como o nome sugere, possui dois componentes: o vestibular relacionado com o equilíbrio e a coclear relacionada com a audição.

A porção periférica do sistema vestibular é composta por cinco órgãos: três canais semicirculares, o sáculo e o utrículo. Os canais semicirculares são sensíveis aos movimentos angulares da cabeça, enquanto o sáculo e o utrículo estão relacionados com os movimentos lineares. Estas aferências são conduzidas pela porção vestibular do **VIII** nervo aos núcleos vestibulares. Estes núcleos conectam-se principalmente com a medula, com a substância reticular ativadora, com o cerebelo e com o fascículo longitudinal medial.

Na verdade, no decorrer do exame neurológico até então descrito, a função vestibular já foi abordada em diversos momentos, quando se discutiram marcha, estática, coordenação e nervos oculares. Aqui abordaremos a vertigem e algumas manobras ainda não discutidas.

Tonteira é uma das queixas mais frequentes relatadas pelos pacientes no cotidiano de qualquer médico. Este termo, no entanto, é inespecífico, e o paciente pode usá-lo para relatar a sensação de desequilíbrio ou instabilidade, pré-síncope, ressaca, desorientação e vertigem. Vertigem é especificamente a sensação de movimento rotatório.

A vertigem de origem central costuma ser constante, duradoura e menos intensa. Náuseas e vômitos são menos frequentes. O nistagmo, se ocorrer, é do tipo central, e outros sinais associados apontam para o tronco cerebral com comprometimento de vias longas.

A vertigem de origem periférica costuma ser episódica, intensa, acompanhada de náuseas e vômitos. O nistagmo é do tipo periférico, e os sintomas associados podem constar de deficiência auditiva e *tinnitus*.

Na inspeção podemos notar inclinação do corpo e da cabeça para o lado comprometido mesmo com o paciente sentado. É esta lateropulsão que dá origem à alteração de marcha e ao sinal de Romberg de padrão vestibular.

A função vestibular contribui para o controle adequado do equilíbrio estático (reflexo vestibulomedular) e dinâmico durante a rotação da cabeça (reflexo vestibulo-ocular [RVO]). Quanto aos primeiros, já consideramos diversas manobras quando nos referimos à estática e à marcha (teste de Romberg, Romberg *tandem*, teste de Fukuda etc.).

O RVO pode ser examinado na beira do leito de quatro maneiras.

Teste do estímulo calórico

Avaliação feita mediante irrigação do canal auditivo externo com 250 ml de água fria ou quente. Antes de tudo é obrigatória a realização de otoscopia para verificar a integridade da membrana timpânica. Com o paciente em decúbito dorsal, eleve a cabeceira em torno de 30°. A irrigação do conduto auditivo externo por 40 segundos promove a formação de corrente de convecção na endolinfa nos canais semicirculares. A direção da corrente varia conforme a temperatura. Assim, o estímulo com água fria promove um desvio tônico dos olhos para o lado estimulado seguido da instalação de nistagmo horizontal (nistagmo fisiológico labiríntico), cujo componente rápido bate para o lado oposto ao estimulado. Se se utilizar água quente, o desvio tônico será para o lado oposto e o nistagmo compensatório, para o lado estimulado. Daí o mnemônico em inglês COWS (Cold Opposite, Warm Same), relativo à direção do nistagmo. Caso se estimulem ambos os labirintos simultaneamente com água fria, haverá desvio tônico para baixo e nistagmo para cima. Com água quente, desvio tônico para cima e nistagmo para baixo. O indivíduo em coma com tronco cerebral íntegro não apresentará nistagmo, mas apenas o desvio tônico.

Em 1964, Fred Linthicum descreveu o *minimal ice water caloric test*, no qual utilizava apenas 0,2 cc de água gelada (1°C e 3°C) para estímulo das membranas timpânicas. Trata-se de um teste simples e sensível que necessita apenas de água gelada, seringa de tuberculina, além de cronômetro e óculos Frenzel. Na avaliação consideram-se comparativamente a duração e a amplitude do nistagmo provocado (Nelson J R. The minimal ice water caloric test. *Neurology* 1969; 19: 577–85).

Teste do impulso da cabeça (*head impulse test*)

Descrito em 1988, é um teste sensível em pacientes com disfunção vestibular uni ou bilateral (Halmagyi G M, Curthoys I S. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737–739).

Segurando cabeça do paciente sentado à sua frente com as duas mãos na região bitemporal, o examinador solicita que ele fixe um alvo e realiza um movimento de grande aceleração e de pequena amplitude (10°C a 15°C), para o lado a ser testado. Neste momento o examinador observa se os olhos se mantêm fixos no alvo. A existência de sácade, para refixação, significa diminuição do RVO. É importante que o examinando mantenha seus óculos caso os utilize. Segundo Halmagyi, nos casos de secção unilateral completa do nervo vestibular, a sensibilidade e a especificidade deste teste são de 100%. Para uma variedade de tipos de lesões vestibulares unilaterais, a sensibilidade média é de 36%, mas a especificidade, de 97%. Quando o teste é realizado havendo imprevisibilidade do lado da rotação da cabeça, a sensibilidade aumenta consideravelmente.

Teste de sacudir a cabeça (*head shaking test*)

Com óculos Frenzel (ou óculos infravermelho) o paciente fecha os olhos, inclina a cabeça 30° para frente e a oscila horizontalmente (de modo ativo ou passivo), 20 vezes numa velocidade de 2 Hz. Após isso abre os olhos e o examinador observa imediatamente se há presença de nistagmo, que é um sinal indicativo de disfunção (desequilíbrio) do sistema vestibular. O nistagmo pode-se apresentar tanto em alterações centrais quanto periféricas. A média de sensibilidade e especificidade desta manobra é de 46% e 75%, respectivamente, e varia de acordo com a gravidade da disfunção vestibular unilateral.

Teste da acuidade visual dinâmica (*dynamic visual acuity*)

Este teste compara a acuidade visual com a cabeça parada *versus* acuidade visual com a cabeça em movimento. Ao paciente é solicitado que leia a linha com menores letras da cartela de teste (preferencialmente utilize o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS] Chart*, que se utiliza de um espaçamento logarítmico entre as letras e as linhas e contraste luminoso adequado). A seguir o examinador, postado atrás do paciente, movimenta horizontalmente cerca de 15°C– 20°C°, em cada sentido, a cabeça do examinando, numa velocidade de 2 Hz (facilita usar um marcador de tempo – metronômetro). Durante o movimento solicita ao paciente que novamente leia as linhas de letras da cartela à sua frente. Se o RVO é normal, os olhos conseguem se mover na direção oposta à do movimento da cabeça e o paciente consegue ler até duas linhas acima daquela que leu com a cabeça parada, e que possuem letras maiores. Mas se só conseguir ler três ou mais linhas acima, é sinal indicativo de disfunção vestibular.

O aparelho auditivo é dividido em ouvido externo (capta e foca as ondas sonoras na membrana timpânica), ouvido médio (amplifica e conduz as ondas sonoras por meio da cadeia ossicular) e ouvido interno ou cóclea (transforma as ondas sonoras em impulsos nervosos). Estes impulsos são carreados pela porção coclear do VIII nervo craniano para os núcleos cocleares ventral e dorsal, de onde ascendem por vias cruzadas e diretas para os colículos inferiores, de lá para os corpos geniculados

mediais e destes para a área auditiva primária (41 de Brodmann) no giro de Heschl no lobo temporal.

Na anamnese pode ser possível notar a dificuldade do paciente nas perguntas e comentários do examinador. É comum o paciente virar a cabeça, de modo a oferecer a orelha com a audição mais preservada e ainda ampliar a área de captação sonora colocando sua própria mão em concha ao lado e atrás da mesma.

Há diversas técnicas, como audiometria e exame de potenciais evocados auditivos, que permitem análise mais pormenorizada da audição. Aqui focaremos as técnicas semiológicas simples e aplicáveis no EN de rotina.

O diapasão pode ser usado em diversas manobras úteis. No teste de Schwabach o examinador tocará a mastoide do paciente com o diapasão em ativa vibração e solicitará que informe quando deixar de escutar o som. Para evitar erros de interpretação deve-se explicar ao paciente que se está interessado na audição, e não na sensibilidade vibratória. Após o paciente informar que não mais escuta, o examinador imediatamente leva o diapasão a sua própria mastoide. Admitindo que a audição do examinador esteja preservada, se este último continuar a perceber o som, infere-se a deficiência auditiva do paciente.

No teste de Rinne, compara-se a condução óssea com a aérea do próprio paciente, lembrando que esta última, em indivíduos normais, é mais eficiente. Procede-se como no teste de Schwabach, mas, diante da informação do paciente da cessação do som, vira-se o diapasão de modo que as hastes oscilantes apontem para o meato acústico externo. Dizemos que o teste é positivo quando o paciente volta a ouvir o som e negativo se para ele permanece o silêncio.

Na surdez de condução o problema localiza-se no ouvido externo ou no médio e sua manifestação decorre da dificuldade da condução das ondas sonoras ao ouvido interno, sendo caracterizada pela deficiência da condução aérea e preservação da óssea. Rinne negativo com Schwabach normal sugere, portanto, surdez de condução.

Na surdez neurosensorial o problema é no ouvido interno ou nas vias auditivas. Neste caso haverá diminuição da audição tanto pela condução aérea quanto da óssea, geralmente preservando a superioridade da condução aérea. Rinne positivo com Schwabach alterado sugere surdez neurosensorial.

Um terceiro teste com o diapasão é o de Weber. Nesta manobra o examinador coloca o diapasão em ativa vibração na linha média do crânio, em geral no vértex ou na fronte. No indivíduo normal o som é percebido igualmente por ambos os ouvidos. Em caso de assimetria auditiva o paciente refere escutar melhor em um dos ouvidos. Dizemos que lateraliza para a direita se este for o lado que o paciente referiu escutar melhor durante a manobra e vice-versa. Na surdez de condução o Weber lateraliza para o lado comprometido, e na surdez neurosensorial, para o lado normal.

O diagnóstico de surdez de condução sempre determina a realização de otoscopia, uma vez que entre as causas mais frequentes estão as mais simples, como excesso de cerume e corpos estranhos no conduto auditivo externo.

Os métodos tradicionais de o neurologista avaliar a audição à beira do leito sabidamente não possuem boa sensibilidade e apresentam muitos resultados falsos negativos.

Boatman DF *et al.* estudaram comparativamente diversos testes habitualmente utilizados para verificar audição na beira do leito (atrito dos dedos, palavra sussurrada, tique-taque do relógio, testes de Rinne e de Weber) *versus* teste audiométrico, em 107 adultos com idade média de 66 anos. A sensibilidade foi mais elevada quando na combinação dos diversos testes (0,64), mas ainda abaixo do valor aceitável (0,80). Concluíram, em concordância com diversos outros autores, que os testes de Rinne e Weber são utilizados de maneira incorreta para detectar qualquer tipo de perda auditiva, quando na verdade deveriam ser utilizados apenas para identificar perdas auditivas de baixas frequências (128 Hz, 256 ou 512 Hz) unilaterais (Weber) ou de condução (Rinne). (D F Boatman, D L

Miglioretti, C Eberwein, M Alidoost, S. G. Reich. How accurate are bedside hearing tests? *Neurology* 2007; 68: 1311–4).

Por outro lado, Torres–Russotto *et al.* desenvolveram uma prova auditiva simples e fácil de ser realizada, e que não depende de aparelhos, e a denominaram de *calibrated finger rub auditory screening test* (CALFRASST), cujo objetivo é determinar o grau de disfunção auditiva que possa comprometer o entendimento da palavra de outro modo compreendida confortavelmente.

O teste CALFRASST é realizado pelo examinador atritando o polegar nos demais dedos (secos), em cada mão alternadamente. O ambiente deve ser silencioso, mas não necessariamente à prova de som. O examinador inicialmente demonstra o teste e solicita ao paciente que, de olhos fechados, levante a mão do lado que ouvir o ruído provocado. A seguir o examinador posta-se em frente ao paciente, narizes distantes cerca de 30 cm, e estende os braços lateralmente (70 cm), de tal modo que suas mãos fiquem equidistantes tanto das suas orelhas quanto do examinando. Então primeiro realiza um atrito forte, quase estalando os dedos de cada mão separadamente, e repete o estímulo três vezes. Se o paciente responde acuradamente, o próximo passo é realizar o atrito fraco, o mais fraco possível desde que o examinador consiga ouvi-lo com o braço plenamente estendido. Se o examinando também o ouve bilateralmente, então o teste está concluído. Caso o examinando não ouça o ruído na distância inicial (70 cm), faça o estímulo forte mais próximo; 35 cm (braço do examinador fletido a 90° no cotovelo), depois a 10 cm (a um palmo da orelha) e finalmente a 2 cm (o mais próximo possível do trago sem no entanto tocá-lo).

Devem ser realizados atritos forte e débil (fraco), mas capazes de serem ouvidos pelo examinador. O teste forte mostrou sensibilidade e valor preditivo positivo de 100% em 221 pacientes (442 orelhas). O teste fraco evidenciou sensibilidade e valor preditivo negativo de 99%. Os autores defendem a ideia de que qualquer indivíduo que não consiga ouvir um ruído de atrito forte a 35 cm de distância da orelha certamente irá se beneficiar consultando um especialista (Torres–Russotto D., Landau WM., Harding GW., Bohne BA., Sun K., Sinatra PM. Calibrated finger rub auditory screening test (CALFRASST). *Neurology* 2009; 72: 1595–600).

O *tinnitus* é percebido pelo paciente como um som constante frequentemente comparado com apitos, chiados ou zumbidos. Pode ser consequente de causas tóxicas, infecciosas, metabólicas ou pós-traumáticas, incluindo trauma sonoro, e em muitas situações não há diagnóstico específico.

Nervo glossofaríngeo

O IX nervo craniano é responsável pela inervação sensitiva geral e gustativa do terço posterior da língua e parassimpática da glândula parótida. Juntamente com o facial e o vago, supre a sensibilidade geral do meato acústico externo. As fibras motoras se imbricam com outras oriundas do vago e da raiz cranial do acessório, formando o plexo faríngeo, de forma que é difícil isolar a contribuição específica do glossofaríngeo nos músculos da faringe.

A queixa mais importante que pode ser imputada direta e exclusivamente ao comprometimento do glossofaríngeo é a sua neuralgia. Esta é análoga à neuralgia trigeminal, sendo que a localização da dor de caráter lancinante é na metade ipsilateral da garganta ou na região das tonsilas palatinas. A dor pode-se irradiar ao longo da trompa de Eustáquio e do meato acústico externo.

No EN, a melhor chance de avaliarmos o glossofaríngeo isoladamente é por meio do exame da sensibilidade geral do terço posterior da língua com um abaixador de língua. Se o paciente sentir o toque, a função está preservada. Se o toque promover o reflexo nauseoso, já temos indicação de preservação do vago também. Observe que a função gustativa poderia ser testada nos mesmos moldes já discutidos no tópico relativo ao nervo facial, mas o teste no terço posterior da língua é pouco prático. No próximo tópico avaliaremos manobras que exploram a participação conjunta do

glossofaringeo e do vago.

Nervo vago

O X nervo é o maior entre os cranianos, sendo o responsável pela inervação parassimpática cervical, torácica e boa parte da abdominal. No tubo digestório alcança o cólon ascendente e pelo menos os dois terços proximais do cólon transverso. A partir daí, e incluindo as vísceras pélvicas, assume o componente sacral do parassimpático. Estas fibras são oriundas do núcleo dorsal do vago. A inervação motora do vago compreende a musculatura de faringe e laringe, sendo que na faringe compartilha a função com o glossofaringeo e as fibras oriundas da raiz cranial do acessório. Na laringe o compartilhamento é apenas com o componente cranial do acessório. As fibras sensitivas gerais do vago são responsáveis, juntamente com o glossofaringeo e o facial, pela sensibilidade do meato acústico externo. O X nervo divide com o glossofaringeo a sensibilidade geral da faringe e isoladamente carrega a sensibilidade oriunda da dura-máter da fossa posterior e a sensibilidade visceral geral da laringe, traqueia, esôfago e vísceras torácicas e abdominais, seguindo o território de inervação parassimpática. O vago carrega também a sensibilidade gustativa da epiglote.

Apesar de tantas e importantes funções, devido ao grande envolvimento visceral, bem como ao compartilhamento de territórios de inervação com facial, glossofaringeo e raiz cranial do acessório, o exame do vago é relativamente simples. Na verdade, para fins do EN, é comum agrupar o exame do glossofaringeo, o vago e a raiz cranial do nervo acessório como se fossem um só. Esta prática faz ainda mais sentido quando observamos que suas origens no sulco lateral posterior do bulbo (atrás da oliva bulbar), bem como seus trajetos intracranianos muito próximos até o forame jugular, tornam improvável a lesão isolada de qualquer um dos três. Afinal, nascem e caminham juntos e possuem territórios de atuação compartilhados, sendo que o do vago é muito maior. Mesmo Galeno, em suas descrições de neuroanatomia, agrupava os três como um nervo único.

A deglutição, por exemplo, é um mecanismo complexo que depende da atuação conjunta do glossofaringeo e do vago, e a disfagia pode ser uma queixa em pacientes com lesões neste nervo.

Durante a anamnese podemos observar disartria para os fonemas velares ou guturais, em particular o /k/ e o /g/, como em queijo e gato. Há um fonema velar nasal, encontradíssimo no idioma inglês que também se encontra afetado: /ŋ/ como em *camping*.

Solicite ao paciente que abra a boca e ponha a língua para fora. Observe a úvula e o palato mole em repouso e durante a emissão do fonema /a/. É comum a existência de assimetria da úvula em paciente submetido à amigdalectomia. Se não conseguir visualizar bem a úvula, use um abaixador de língua. Se for o caso, tente apoiá-lo nos dois terços anteriores da língua para evitar o reflexo do vômito. A paresia ou a paralisia do IX e X nervos cranianos se manifesta pela assimetria do arco palatal em repouso, com queda do lado afetado (hemiatafiloplegia). Durante a fonação, ambos os arcos devem subir simetricamente; do contrário, a úvula será puxada para o lado preservado. Aproveite esta parte do exame para verificar a parede posterior da faringe em repouso e na fonação. Em caso de lesão do IX/X podemos observar o sinal da cortina de Vernet, que é a queda desta parede no lado afetado e desvio da mesma para o lado não paralisado. Neste caso o motivo é o comprometimento do músculo constritor superior da faringe.

O reflexo palatal é testado com um toque do abaixador de língua em cada um dos lados da úvula. Diz-se que a aferência é mais glossofaringea e a eferência é mais vagal, mas ambos participam das duas alças deste reflexo.

O reflexo nauseoso pode ser provocado por estímulos em toda a região posterior da cavidade oral e orofaringe. Nas porções mais altas a aferência segue principalmente pelo glossofaringeo. A eferência, bem como a aferência nas porções mais baixas, é sempre vagal. A resposta ao reflexo pode consistir

apenas na contração da faringe e retração da língua, no entanto seja cuidadoso e evite testar este reflexo após refeições ou em indivíduos nauseados. A resposta completa consiste na contração gástrica contra o esfíncter pilórico fechado e esfíncter esofágico inferior (cárdia) aberto, resultando em ejeção do conteúdo gástrico e sendo mais propriamente chamado de reflexo do vômito ou de regurgitação. Fisiologicamente, estímulos irritativos esofágicos, gástricos, duodenais e mesmo do intestino delgado são os eventos que normalmente promovem o vômito.

O vago inerva todos os músculos da laringe por meio dos ramos laríngeos superiores e recorrente. O ramo recorrente por retornar por baixo da artéria subclávia direita ou da crossa da aorta do lado esquerdo ou ser envolvido em enfermidades torácicas, em particular neoplasias dos ápices pulmonares.

A paralisia unilateral do vago tende a ser relativamente silenciosa, mas a bilateral pode ser incompatível com a vida. Neste aspecto o principal fator é a paralisia das cordas vocais, pois, ao impedir a abdução das mesmas durante a inspiração, promove estridor e dispneia com tal intensidade, que demanda traqueostomia de urgência.

Durante a inspeção da orofaringe, um achado raro é o nistagmo ou, mais propriamente, o tremor palatal. Consiste em um movimento rítmico com duas formas: essencial e sintomática. A primeira distingue-se da segunda por cessar durante o sono. Para a forma essencial ou primária não se conhece o mecanismo. Para a forma sintomática ou secundária é possível encontrar lesões que comprometam o trato tegmental central com consequente interrupção entre as conexões entre o núcleo rubro, o dentado e a oliva bulbar (triângulo de Mollaret).

Nervo acessório

O XI nervo craniano possui duas raízes: a cranial e a espinal. As fibras da raiz cranial nascem no núcleo ambíguo. A raiz espinal resulta da reunião de vários filetes nervosos que nascem desde a porção mais caudal do bulbo até o quinto ou sexto segmento cervical. As duas raízes se unem para formar o XI nervo craniano sem, no entanto, misturarem suas fibras. O nervo com os dois componentes penetra o forame jugular e volta a se dividir, de modo que a porção cervical do nervo acessório constitui-se apenas das fibras da raiz espinal, enquanto as fibras da raiz cranial se unem ao vago e com este se distribuem como dito anteriormente. Deste modo, abordaremos aqui apenas o componente espinal.

As fibras da raiz espinal do acessório são exclusivamente motoras e destinam-se ao controle dos músculos esternocleidomastóideos e trapézios.

O músculo esternocleidomastóideo, quando contraído unilateralmente, roda a cabeça para o lado oposto e bilateralmente abaixa a cabeça. Na lesão unilateral não há desvio e o paciente inclusive é capaz de rodar sua cabeça para ambos os lados utilizando outros músculos cervicais. Todavia a paresia é facilmente verificada quando bloqueamos o queixo do paciente e o mesmo é instruído a rodar sua cabeça contra resistência.

A paralisia do trapézio leva a visível alteração da linha do ombro, o qual se encontrará posicionado para frente e para baixo. Ao solicitar que o paciente estenda os braços para frente e junte as palmas das mãos, os dedos do lado afetado se estenderão além dos dedos do lado normal. No exame contra resistência solicite que o paciente levante os ombros e que os retraia para trás. Também é possível observar que o paciente apresenta escápula alada ao estender os braços horizontalmente, mas em grau menor que o causado pelo comprometimento do músculo serrátil anterior.

Nervo hipoglosso

O XII nervo craniano é exclusivamente motor e suas fibras exercem o controle das musculaturas intrínseca e extrínseca da língua.

A língua é um órgão muscular deformável que se move por compressão ou expansão de segmentos funcionais locais. É o órgão do paladar que atua na fala, mastigação e deglutição, além de fornecer importante contribuição em algumas atividades sexuais (McNally MA., Langlais RP. Conditions Peculiar to the Tongue. Dermatologic Clinics 1996; 14(2): 125–7).

Se a lesão do nervo hipoglosso for bilateral, durante a anamnese pode-se notar disartria, principalmente para os fonemas linguais: /l/, /d/ e /t/.

Na inspeção da língua em repouso a mesma pode apresentar leve desvio para o lado acometido se a lesão causar atrofia ([Figura 4.13](#)).

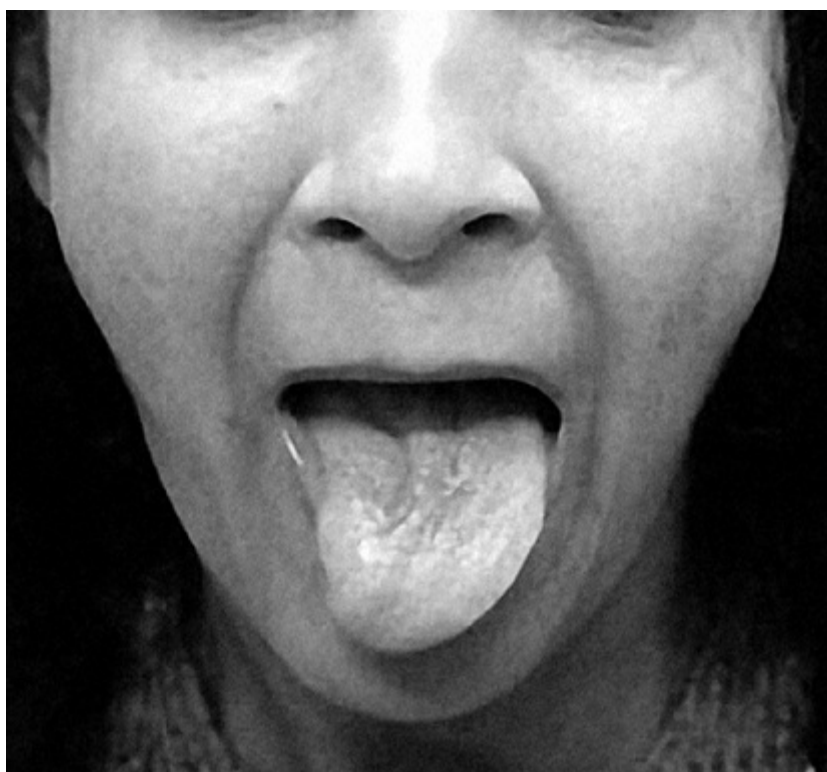


FIGURA 4.13 Lesão do XII nervo craniano à direita resultando em atrofia e desvio homolateral ao protraír a língua.

Lesões nucleares e infranucleares podem dar origem a fasciculações. Observe que a língua protrusa pode apresentar leve tremor. Desta forma, oriente o paciente a permanecer com a língua relaxada e dentro da boca para ter certeza do diagnóstico das fasciculações. Ao solicitar que o paciente protraia a língua, o desvio da língua se dará para o lado comprometido por ação do músculo genioglosso do lado preservado. Isso ocorre porque a ação deste músculo é tracionar a base da língua para frente, e se, por exemplo, apenas a metade direita for tracionada, a ponta da língua se desviará para esquerda.

Para testar ativamente a força da língua, o examinador pode solicitar que o paciente coloque e sustente a ponta da língua contra a face interna de cada bochecha enquanto o primeiro a empurra com o dedo. Melhor ainda é a utilização de um abaixador de língua aplicado diretamente a cada lateral da língua enquanto o paciente busca empurrá-lo.

Estado mental

O exame do estado mental ajuda diferenciar doenças psiquiátricas das propriamente neurológicas, assim como condições cuja interfase neuropsiquiátrica não é bem delimitada. Contribui também para o diagnóstico de doenças mentais focais e difusas. O exame do estado mental tem seu início logo que o paciente adentra para consulta (como citado na inspeção), mesmo antes da anamnese. Observe seu aspecto geral, postura, atitude e estado emocional. A higiene pessoal aparente e o modo como se veste (“A indumentária é o invólucro que revela o conteúdo” – Álvaro Lima Costa) podem ser indicativos de alteração mental, demência, disfunção do lobo frontal, confusão mental ou esquizofrenia.

O paciente pode estar comprometido com a avaliação, atento e colaborativo ou pode parecer ansioso, preocupado, agitado, distraído ou mesmo agressivo e até irresponsivo. Já se valorizou mais *la belle indifference* ressaltada por Charcot e caracterizada pelo estado de indiferença por parte do paciente em relação às suas mazelas. O choro ou o riso (mais raro) não contido, somado à história de engasgos fáceis, pode apontar para um estado pseudobulbar.

Difícilmente o paciente afável, que responde de modo coerente e demonstra estar bem adaptado em relação ao ambiente, necessitará ser submetido a uma avaliação neurológica ou psiquiátrica do seu estado mental. Por outro lado, se for observada qualquer anormalidade ainda durante a entrevista que possa sugerir alteração mental, o paciente deve ser submetido a uma avaliação neurológica mais formal do estado mental. Diversas baterias de teste podem ser utilizadas como ferramenta de avaliação (teste de informação–memória–concentração; teste de orientação–memória–concentração; teste mental abreviado etc.). Apesar das limitações quanto aos valores de sensibilidade e especificidade, e mesmo não acessando função alguma em detalhe, o teste mais utilizado como escrutínio de beira de leito é o Minixame do Estado Mental, no qual orientação, atenção, cálculo, memória, linguagem e praxia podem ser rapidamente avaliados.

Na avaliação específica das funções dos lobos frontais, o Frontal Assesement Batery (FAB) afere conceitualização (similaridades), fluência léxica (flexibilidade mental), série motora (programação) por meio do *fist–edge–palm* do Luria, instruções conflitantes (sensibilidade a interferência), controle inibitório (*go–no–go*) e autonomia ambiental (comportamento de preensão), e visa caracterizar as síndromes disexecutivas com suas alterações cognitivas, emocionais e comportamentais. Este teste consta de seis blocos de avaliação e escore máximo de 18 pontos. É bastante útil principalmente por ser prático e rápido, tanto na sua execução quanto na interpretação dos resultados (Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. Frontal assesement batery. Neurology 2000; 55: 1621–6).

Palavra e linguagem

A palavra falada depende de órgãos e músculos innervados por nervos oriundos do tronco cerebral. A linguagem, por sua vez, é função do córtex cerebral. A linguagem requer o ato motor para sua execução e também requer a recepção e a interpretação desses atos quando realizados por outros.

No paciente neurológico as alterações da fala com as quais comumente nos depararmos são as disartrias e as afasias. A primeira reflete uma disfunção na execução motora da palavra (articulação); a segunda, uma disfunção na elaboração da mesma (linguagem), além de afetar outras funções da linguagem, como a leitura e a escrita.

O exame do paciente disártrico deve incluir, em primeiro lugar, o livre falar, em que se observam, entre outros aspectos, a pronúncia, o ritmo e a prosódia. Peça sempre para o examinando pronunciar frases que contenham bilabiais (bibibi), linguais (lalala) e palatais (kakaka). Assim, diversos aspectos da disartria se tornam mais evidentes. Fatigabilidade da palavra, como ocorre na miastenia, pode ser verificada solicitando-se que o paciente conte até 100 pronunciando claramente um número por segundo. Disfunções laringeal e do ritmo da palavra podem ser aferidas solicitando-se que pronuncie uma vogal (/a/ ou /e/) sustentada. No tremor essencial ou na doença cerebelar, a voz pode tornar-se

trêmula ou “partida e explosiva”. Lembre-se sempre de que a tosse normal significa cordas vocais com movimentação e inervação normais, e que disfonia com tosse normal ou se trata de doença laringeal, ou déficit conversivo.

Certas formas de disartria, disprosódia ou apraxia da palavra podem gerar a “síndrome do sotaque estrangeiro”. Alguns pacientes nem se importam com isso...

Na avaliação do paciente disfásico, atente sempre para fala espontânea (fluência), compreensão, repetição e denominação, além da escrita e da leitura. Baterias de testes e avaliação por profissional de terapia da palavra bem treinado podem ser necessárias na complementação da avaliação dos indivíduos disártricos e afásicos. O comportamento clínico das principais afasias de acordo com um exame bem objetivo se encontra resumido na [Tabela 4.1](#).

Tabela 4.1

Principais tipos de afasia

	Fluência	Compreensão auditiva	Repetição	Nomeação	Leitura	Escrita
Broca	–	+	–	–	–	–
Wernicke	+	–	–	–	–	–
Condução	+	+	–	±	+	+
Global	–	–	–	–	–	–
Anômica	+	+	+	–	+	–
Transcortical motora	–	+	+	–	±	–
Transcortical sensitiva	+	–	+	–	–	–

(–) comprometida; (+) preservada; (±) moderadamente comprometida.

Campbell WW. Modificado. *Practical Primer of Clinical Neurology*, 2002.

Finalizando este capítulo, não poderíamos deixar de comentar um aspecto de ordem prática considerando a frequência com que ocorre com aqueles que lidam com pacientes neurológicos diariamente.

Considerando que, mesmo num atendimento padrão, é simplesmente impossível realizar par e passo todo o roteiro do exame neurológico, otimizamos nosso exame priorizando as queixas obtidas durante a anamnese. Entretanto, mesmo assim, por vezes sabemos de antemão que, embora a(s) queixa(s) possa(m) sugerir alguma doença neurológica, a doença de fato não está presente. Sendo assim, de quais aspectos objetivos do EN poderíamos nos utilizar para comprovar que realmente não há doença neurológica?

A este propósito, recentemente interessante pesquisa foi realizada no Departamento de Neurologia da Universidade de MacGill. Foi apresentado a 19 neurologistas o relato de caso de paciente com a queixa de um problema potencialmente neurológico, mas que de fato não o era. Questionou-se, então, quais entre 46 itens do EN eles efetivamente utilizariam para confirmar que o paciente era neurologicamente normal.

Foram dadas notas de 0 a 4, em que: 4 indicava “sempre incluo esse”, 3 era “> de 80% das vezes”, 2 era “> de 80% das vezes”, e 1 era “nunca ou quase nunca”. Foi utilizado o método *Delphi*, técnica de questionários sequenciais desenvolvida para coletar opiniões sobre diversos tópicos. O procedimento foi repetido até que se estabeleceram a média e o desvio-padrão, indicativo de estabilidade de opinião. Dez itens pontuaram 3,5, apontando para o que eles realmente utilizavam do EN, quais sejam: 1. campos visuais; 2. fundoscopia; 3. movimento ocular de perseguição; 4. força dos músculos faciais; 5.

marcha; 6. desvio pronador ou movimentos rápidos alternados dos membros superiores; 7. tônus muscular dos quatro membros; 8. prova dedo-nariz; 9. cinco reflexos profundos; e 10. resposta ao estímulo plantar.

Esta mesma pesquisa foi então realizada com diversos grupos de neurologistas de outras regiões do Canadá, com resultados bastante similares, sugerindo que os autores do trabalho haviam conseguido obter um consenso válido, de que estes itens realmente consistiam no “essencial” do EN como um todo, pelo menos do ponto de vista dos neurologistas canadenses (AAN. Syllabi CD-ROM. Course 1EP.001 – 2010).

REFERÊNCIAS

Baehr, M, Frostscher, M Duu's topical diagnosis in neurology. 4th ed. revised, Stuttgart: Thieme; 2005.

Campbell WW. The neurological exam. Course 7PC-001. AAN Syllabi CD ROM – 2006.

Chalk C. How should we teach the neurological examination to medical students? Course 1EP.001. AAN. Syllabi CD-ROM – 2010.

, DeJong's The neurologic examination Campbell, WW, eds. 6th ed. J.B. Lippincott, Philadelphia, 2005.

Fattal D. Balance and gait disorders. Course 7BS-007. AAN Syllabi CD ROM – 2004.

Herdman, S J. Vestibular rehabilitation, 3 ed. Philadelphia: F A Davis, 2007.

Jacobson, GP, Shepard, NT Balance function assessment and management. San Diego: Plural Publishing, 2008.

Krohn-Monrad, G H. Exploración clínica del sistema nervioso, 3. Ed. Barcelona: Editora Labor, 1967.

Maranhão-Filho, P Autores brasileiros – mais de um século de sinais, síndromes e outras contribuições neurológicas e neurocirúrgicas (1878-1998). 1^a ed., São Paulo: Editora Omnifarma; 2008.

Maranhão-Filho, PA, Costa, AL Neurologia – dúvidas & acertos. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.

Ropper AH, Brown RH, eds. Adams and Victor's principals of neurology, 8th ed., New York: McGraw Hill, 2005.

Wartenberg, R The examination of reflexes. A simplification. USA: Year Book Publishers, INC, 1946.

¹ O Sinal de Romberg detecta perda proprioceptiva, demonstrando a perda do controle postural no escuro, e foi descrito pelo médico alemão Moritz Henrich Romberg em 1851, na segunda edição de seu livro *Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen*. Para tal bastaria fechar os olhos. O ato de aproximar os pés para exploração do sinal foi um acréscimo dado à manobra por William Gowers em 1888, portanto aproximadamente 37 anos após a descrição original. (Lanska DJ., Goetz CG. Romberg's sign. Development, adoption, and adaptation in the 19th century. Neurology 2000; 55: 1201-6).

²Camptocormia. Palavra cunhada pelo neurologista francês Souques em 1914 (do grego: *kamptos* = inclinar; *kormos* = corpo), a propósito de um soldado ferido na primeira guerra mundial e com síndrome conversiva. Trata-se de uma postura anormal com inclinação acentuada e mantida do tronco para frente, ao ficar de pé e ao caminhar. Reduz-se ao deitar. Doença de Parkinson avançada, distonia axial, espondilite anquilosante, distúrbio somatoforme e efeito adverso de neurolépticos são etiologias que devem sempre ser pensadas (nota dos autores).

³De acordo com normas governamentais suecas, o estado funcional adequado do idoso inclui, entre outros aspectos, caminhar confortavelmente 1,4 m/s, que é o passo considerado “normal” para que um pedestre consiga atravessar um cruzamento urbano (sueco) (Desforges JF. Geriatrics: gait disorders in the elderly. *New Engl J Med* 1990; 322: 1441-5).

⁵Na ataxia, as modificações temporais da contração sofrem atraso no seu início, lentificação na obtenção da contração máxima, retardo no fim da contração e lentificação na fase de descontração completa (Gordon Holmes).

⁶A prova dos movimentos rápidos alternados é excelente, já que faz surgir de certo modo, frente aos olhos do observador, o conjunto das perturbações cerebelares; porém não explora uma função específica do cerebelo (F. Lhermitte).

⁷O reflexo retino-orbicular (ou visuopalpebral) provavelmente foi o primeiro a ser descrito. Descarte, há mais de três séculos, escreveu sobre este reflexo: *“Se alguém adianta suas mãos até nossos olhos com intenção de pegar-nos, não podemos deixar de fechá-los, apesar de saber que é nosso amigo, que o faz com a intenção de brincar e que se absterá cuidadosamente de causar-nos dano: isto demonstra que no nosso ato não intervém nossa alma, etc.”*. DESCARTES. *Traité des Passions [Les passions de l’Âme]*, editado em 1649, artigo [3].

⁸A história da utilização da percussão e do martelo de reflexos como instrumento de exame é a seguinte: inspirado pela prática de percutir tonéis de vinho para determinar o nível do fluido, Leopold Aenbrugger (1722-1809), médico vienense, foi o primeiro a descrever, em 1761, a utilização da percussão como método de auxílio diagnóstico. Em sua monografia intitulada “nova invenção para detectar doenças profundas no tórax”, Aenbrugger notou que percutindo com os dedos diretamente no tórax, nas costas ou no abdome, e escutando o som resultante, a condição do órgão subjacente poderia ser determinada.

O primeiro “martelo de reflexos” foi provavelmente o martelo de cabeça triangular, assim designado por seu idealizador, John Madison Taylor, e exibido na Philadelphia Neurological Society, em 27 de fevereiro de 1888. A partir de 1920, novas versões do martelo surgiram, com o cabo sólido e terminando em ponta, para o exame dos reflexos cutâneos. Décadas depois a Academia Americana de Neurologia incorporou o martelo de Taylor ao seu logotipo. (Lanska DJ. The history of reflex hammers. *Neurology* 1989; 39: 1542-9).

⁹Em 1912 Trömner descreveu a manobra, que leva seu nome como sinal, afirmando tratar-se do equivalente patognomônico do sinal de Babinski nos membros superiores, quando na realidade este sinal representa simplesmente um método a mais para a obtenção do reflexo flexor dos dedos (Wartenberg R. The examination of reflexes. Chicago: The Year Book Publishers; 1946. p. 44).

¹⁰Segundo Wartenberg, colocando-se uma régua sobre a musculatura abdominal, comprimindo-a suavemente e, em seguida, aplicando-lhe um golpe rápido, provoca-se contração da musculatura

abdominal. Quando há hiper-reflexia, a régua dá um “salto” (sinal da régua).

¹¹ Em 1875, Heinrich Erb e Carl Friedrich Otto Westphal pela primeira vez descreveram a utilidade prática do reflexo patelar. É curioso que após Erb ter submetido seu trabalho original à revista alemã *Arquivos de Psiquiatria e Doenças Nervosas*, verificou que o editor – Westphal oporência estava preparando artigo similar, sem que um tivesse notícia do outro. Concordaram então com a publicação simultânea do trabalho. Ambos recomendavam a obtenção do “reflexo tendinoso patelar” mediante a percussão do ligamento patelar, com os dedos ou por meio de um martelo de percussão. A abolição dos reflexos patelares constitui o sinal de Westphal e representa um dos sinais cardinais da *tabes dorsalis*.

¹² Aquilles, filho de Peleus e Thetis, foi submerso por sua mãe no rio Styx, tornando-se invulnerável, exceto na parte do calcanhar por onde foi seguro. Daí nasceu a expressão “calcanhar de Aquiles”, pois foi exatamente aí onde recebeu um ferimento mortal (Gardner E. Fundamentals of neurology. Philadelphia: Saunders Company; 1948. p. 107).

¹³ A grafia correta do nome de batismo de Babinski é Babinski (com acento agudo no “n”). Era assim que ele assinava seu nome. O sobrenome Babinski é oriundo de sua mãe, polonesa (Araujo AQ-C. Cartas ao editor. Arq Neuro-Psiquiatr 1995; 54: 860-4).

¹⁴ A flexão plantar dos dedos provocada por esta manobra foi primeiro descrita por von Bechterew, em 1904, como um reflexo tarsofalangiano e, posteriormente, em 1904 e 1906, por K. Mendel, como um reflexo do dorso do pé. Em relação à controvérsia com respeito à prioridade da descrição deste reflexo (reflexo de Mendel-Bechterew ou reflexo de Bechterew-Mendel?), vale assinalar que Sternberg, em 1893, já havia descrito *exatamente o mesmo reflexo*.

¹⁵ O exame da sensibilidade tátil pode ser realizado como os chamados de *Von Frey hairs*, que nada mais são do que fios duros – de várias espessuras – de crina de cavalos ou de cauda de camelos. Fios previamente “calibrados” utilizando-se aumento progressivo de vários níveis de pressões conhecidas são pressionados contra a pele até entortarem. O cálculo é feito com base em quanto o fio se inclina durante o exame. Atualmente empregam-se fios de náilon (Cassiopeia F et al. Origins of the sensory examination in neurology. Semin Neurol 2002; 22(4): 399-408).

¹⁶ Vários foram os métodos utilizados para se determinar a topografia dos dermatômos. No animal, Sherrington recorreu ao procedimento de seccionar três raízes acima e três abaixo daquela cuja distribuição desejava estudar. Posteriormente, Dusser de Barenne utilizou o método de estricnização. No homem, Henry Head observou a sistematização da topografia das erupções zosterianas, e Foerster foi quem aplicou o procedimento de Sherrington com finalidades imediatas de neurocirurgia funcional. Posteriormente, Keegan e Garret, com base na hipoalgesia produzida pela radicotomia posterior, desenharam um mapa de sensibilidade que inclusive é muito utilizado atualmente (Barraquer B. Neurologia fundamental. 2ª ed. Barcelona: Toray; 1968. p. 32).

¹⁷ A sensibilidade estereognósica envolve três fatores distintos: 1. sensações elementares exteroceptivas (tátil e térmica) e propioceptivas (sensibilidade articular); 2. as funções associativa e apreciativa pelas quais se reconhecem a forma e a qualidade do objeto; 3. a função psicossomática pela qual se encontra o símbolo verbal e dá-se o nome ao objeto. Segundo MacDonald Critchley, enfaixando-se três dedos, pode-se detectar astereognosia ou disestereognosia que se localiza na borda radial ou cubital da mão (Monrad-Krohn GH. Exploración clínica del sistema nervioso. Barcelona: Ed. Labor; 1967).

¹⁸Robert Foster Kennedy (1884-1952) foi um neurologista que estudou medicina na Irlanda (Dublin). Após sua graduação, em 1906, trabalhou no National Hospital, Queen's Square, onde sofreu influência dos *luminaries*: Sir William Gowers (1845-1915), John Hughlings Jackson (1835-1911), Sir Victor Horsley (1857-1916) e Sir Henry Head (1861-1940). Foster Kennedy foi um dos primeiros a utilizar eletroconvulsoterapia no tratamento das psicoses.

¹⁹De acordo com Moritz Romberg: "A paralisia facial é o melhor dos cosméticos".

²⁰O desvio lateral conjugado dos olhos na tentativa de se manter as pálpebras fechadas foi enfatizado por David G. Cogan, em 1948, quando observou o "sinal da espasticidade do olhar conjugado" (SEOC) para o lado oposto da lesão em somente 3 de 156 (1,9%) indivíduos sem lesão neurológica conhecida, e em 34 de 54 (62,9%) dos pacientes com lesão cerebral unilateral. Sullivan *et al.* avaliaram 35 pacientes, a maioria deles com lesão cerebral aguda mono-hemisférica, e registraram o SEOC em 25 (71%) deles. O SEOC tende a desaparecer em poucos dias, sendo entretanto uma boa ferramenta nas salas de emergência, quando há suspeita de lesão cerebral mono-hemisférica (Maranhão ET, Maranhão-Filho AP, Lima MA. Evaluation of the "Espasticity of Conjugate Gaze Phenomenon" in unilateral brain lesions. Arq Neuropsiquiatr 2007; 65(2-B): 440-2).

CAPÍTULO 5

Líquido Cefalorraquidiano – Parte I

Exame do Líquido Cefalorraquidiano

Marzia Puccioni-Sohler e Cristiane Nascimento Soares

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um fluido biológico não hemático, oligocelular e oligoproteico que está presente nas cavidades ventriculares e no espaço subaracnóideo, envolvendo a medula espinal e o encéfalo. Apresenta função de proteção mecânica, minimizando a ação de choques e pressão contra o encéfalo e a medula espinal, e também, de defesa do sistema nervoso central (SNC) contra agentes infecciosos, remoção de resíduos e circulação de nutrientes. O exame do LCR representa um método de grande importância como apoio ao diagnóstico e acompanhamento de diversas enfermidades neurológicas devido ao seu íntimo contato com o SNC e seus envoltórios (meninges). Um conjunto de testes permite determinar o estado de normalidade do fluido ou configurar uma das síndromes do LCR.

Por consenso e votação do Departamento Científico de LCR da Associação Brasileira de Neurologia (ABN) – período 2008-2010 – e após revisão da literatura, considerou-se que ambos os termos, “líquido cefalorraqueano” e “líquido cefalorraquidiano” são adequados (comunicação pessoal).

FORMAÇÃO, CIRCULAÇÃO E ABSORÇÃO DO LCR

As proteínas encontradas no LCR são resultantes da filtração do sangue circulante ou da liberação secretória para os tecidos adjacentes. Cerca de 80% destas proteínas se originam do sangue, 19% são sintetizadas pelo plexo coroide nos ventrículos cerebrais e 1% provém do parênquima cerebral. Os plexos coroides correspondem a dobras de invaginações altamente vascularizadas da pia-máter, com saliência para o interior dos ventrículos. A taxa média de formação do LCR é de 22 ml/hora, ou cerca de 500 ml/dia, com renovação de quatro a cinco vezes por dia. O volume total é de aproximadamente 140 ml, predominando no espaço subaracnóideo, na cisterna magna e mesencefálica.

No corno inferior e parte central dos ventrículos laterais ocorre a maior produção de LCR, o qual atinge o III ventrículo pelos forames interventriculares (Monro) e, em seguida, passa para o IV ventrículo através do aqueduto cerebral (Sylvius). Ao atravessar as aberturas medianas e laterais do IV ventrículo (forames de Magendie e Luschka), segue para o espaço subaracnóideo, sendo então reabsorvido no sangue principalmente por meio das pequenas projeções da aracnoide localizadas no interior dos seios venosos da dura-máter, denominadas de granulações de Pacchioni. Estas granulações predominam no seio sagital superior, funcionando como válvulas que direcionam o LCR do espaço subaracnóideo para o sangue venoso, portanto propiciando que a circulação do LCR seja de baixo para cima. Outro fator importante para a reabsorção do LCR consiste nas pulsações das artérias intracranianas a cada sístole, o que acarreta o aumento da pressão do LCR ([Figura 5.1](#)).

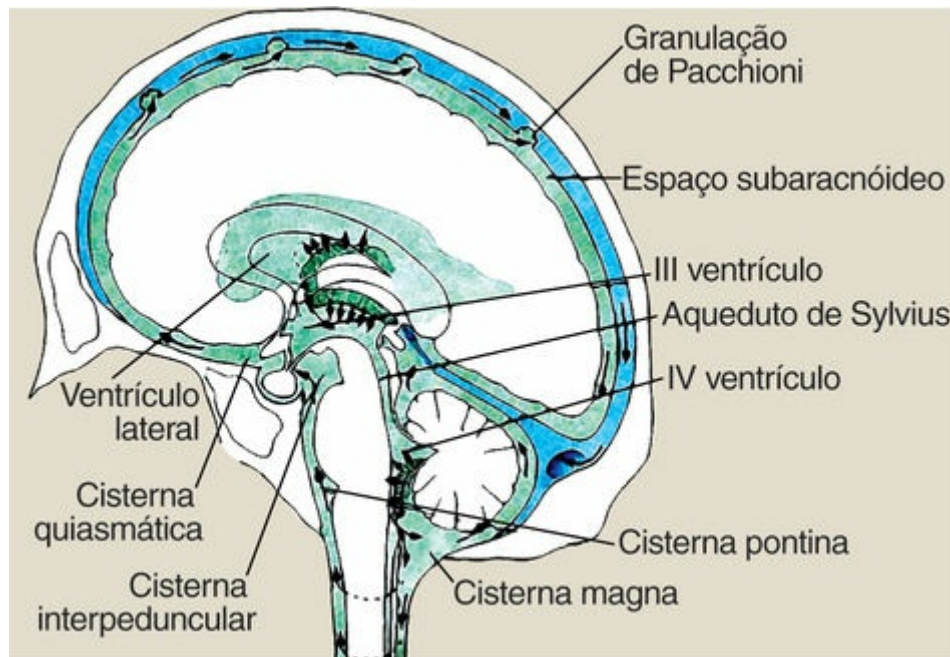


FIGURA 5.1 Circulação do líquido cefalorraquidiano.

Na medula, a reabsorção do LCR ocorre nas pequenas granulações aracnóides existentes nos prolongamentos da dura-máter que acompanham as raízes dos nervos espinais.

Barreiras do LCR

O funcionamento neuronal adequado ocorre devido à presença das barreiras do LCR, restringindo a livre passagem de moléculas e células do sangue arterial para o parênquima cerebral e para o espaço do LCR. As barreiras excluem substâncias tóxicas e protegem os neurônios contra neurotransmissores circulantes. Estas são definidas de acordo com suas características de permeabilidade e de fluxo: 1. barreira hematoencefálica – entre sangue circulante e espaço extracelular, representada pelas junções contínuas dos espaços interendoteliais das arteríolas, capilares e vênulas, mantém a estabilidade do líquido intersticial; 2. barreira hemato-**LCR** – entre sangue circulante e espaço **LCR**, os locais de filtração estão no plexo coroado, representa bloqueio virtual à transferência rápida de proteínas, permite a passagem pouco seletiva de pequenos vírus e grandes proteínas séricas; 3. barreira da membrana da célula do parênquima – entre os espaços extracelular e intracelular ([Figura 5.2](#)).

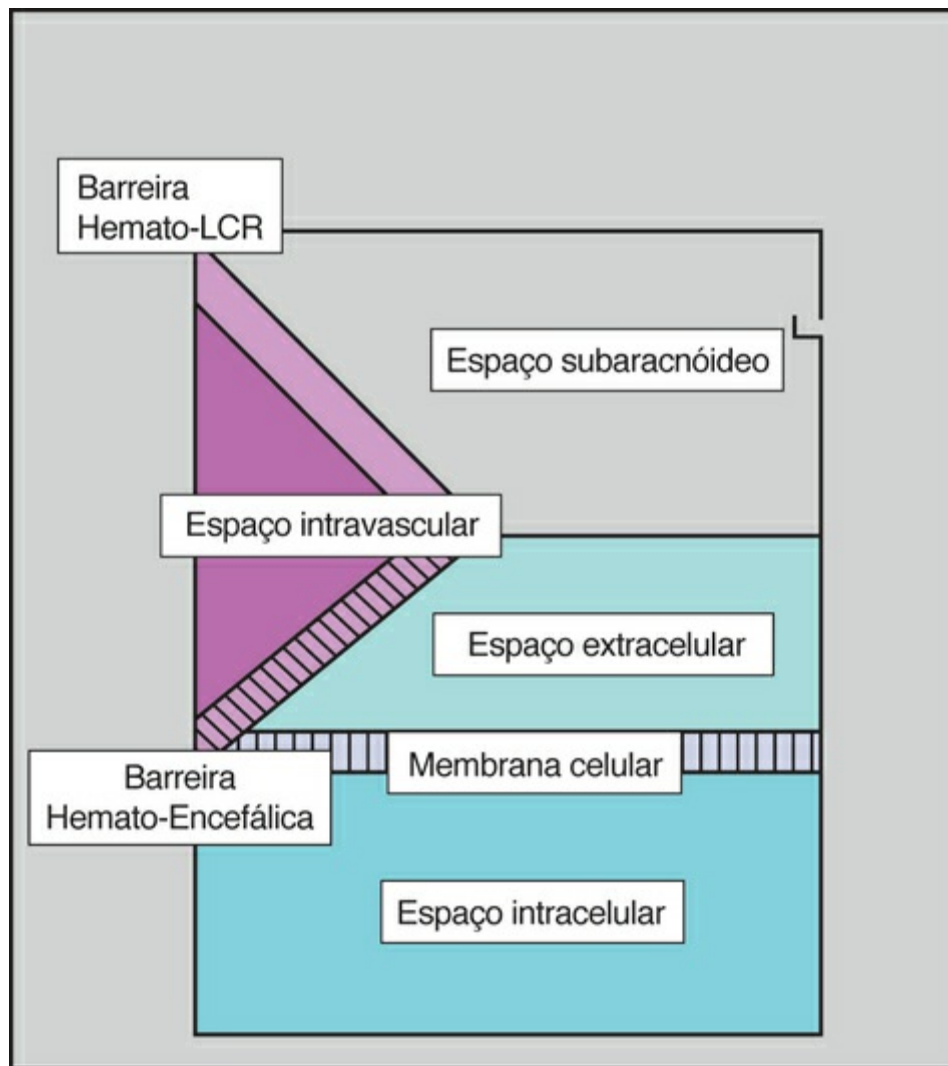


FIGURA 5.2 Barreiras do sistema nervoso central.

COLHEITA DO LCR

Vias de acesso ao LCR

A punção lombar (L-3-L4, L4-L5) representa a via de acesso ao LCR mais utilizada e recomendada devido à facilidade de realização e à possibilidade de avaliação da permeabilidade do canal espinhal. As demais vias de acesso podem ser alternativas no caso de contraindicação para a punção lombar. A punção cisternal (C1-C2, via suboccipital) está associada à menor incidência de cefaleia pós-punção. A punção ventricular é realizada por via transfontanela em crianças nos primeiros meses de vida, sendo indicada para alívio de hidrocefalia (Figura 5.3).



FIGURA 5.3 Punção lombar com retirada do LCR.

A presença de osteófitos, malformações da coluna vertebral, escoliose ou lordose acentuada e agitação psicomotora pode prejudicar a realização da punção lombar. Situações de aracnoidite e hipotensão do LCR nos processos expansivos (neoplasias, cistos ou granulomas) são causas de “punção branca”, ou seja, espaço subaracnóideo é atingido pela agulha, porém não há saída de LCR.

A punção venosa está indicada associada à punção do LCR para análise de glicemia, em paralelo à glicorraquia, estudo da barreira hemato-LCR e de imunoliberação local nas enfermidades inflamatórias do SNC.

Indicações para o exame do LCR

Obter medidas de pressão (manometria e provas de permeabilidade de canal).

Obter amostras do LCR para análises (citologia, bioquímica, microbiologia, imunologia e biologia molecular), elucidando o diagnóstico das mais diversas enfermidades.

- Drenagem terapêutica do LCR e terapia intratecal para a administração de anestésicos, antibióticos e antineoplásicos.
- Processos infecciosos do sistema nervoso e seus envoltórios.
- Processos granulomatosos com imagem inespecífica.
- Processos desmielinizantes, leucemias e linfomas (estadiamento e tratamento).
- Imunodeficiências:
 - Infecção do HIV: determinação de carga viral do HIV no LCR, diagnóstico de infecções oportunistas, e meningite pelo HIV.
- Hemorragia subaracnóidea.

Contraindicações para a punção lombar

- Processos supurativos do crânio ou do tecido nervoso, incluindo canal espinhal, infecção no local da punção.

- Distúrbios da coagulação sanguínea, como a trombocitopenia ou uso de drogas que interfiram na coagulação sanguínea (não é recomendada a punção lombar quando a contagem de plaquetas estiver abaixo de 50.000/ mm³).
- Pacientes com quadro de agitação psicomotora acentuada.
- Hipertensão intracraniana (cefaleia, papiledema), pois esta possibilita herniação cerebelar ou tentorial fatal.
- Fase aguda do traumatismo cranioencefálico.

Complicações da punção

- **Cefaleia:** representa a complicação mais frequente da punção lombar (10-30%). O início ocorre após 15 minutos a quatro dias, com duração de dois a 14 dias. A localização é predominantemente frontal (região retro-orbitária), ocasionalmente occipital. Os sintomas associados consistem em náuseas, vômitos, calafrios, vertigem e fotofobia. Na maioria dos casos, a cefaleia pós-punção decorre da hipotensão do LCR consequente ao extravasamento pelo orifício da aracnoide e dura-máter. Os fatores predisponentes incluem mulheres jovens, magras e com história prévia de cefaleia. A prevenção da cefaleia baseia-se na recolocação do mandril na agulha antes da retirada no espaço subaracnóideo, após a coleta da amostra, como também no uso de agulhas atraumáticas, de diâmetro fino, evitando-se múltiplas tentativas de punção em locais diferentes das meninges. Aos casos de cefaleia estão indicados repouso absoluto no leito, hidratação e analgésicos.
- **Outras complicações:** herniação cerebral, hemorragia subaracnóidea, hematoma subdural espinhal, dor e infecção no local da punção, sintomas radiculares e meningite.

SEMIÓTICA DO LCR

Exame físico

Medidas de pressão do LCR

A primeira avaliação do exame do LCR consiste na determinação da pressão, tanto a inicial (PI) como a final (PF). Em condições normais, em um paciente em decúbito lateral, a PI pode variar entre 8 e 20 cm de H₂O, e a PF corresponde à metade do valor da PI. Este procedimento é realizado com o manômetro aneroide (de Claude) ou o de coluna hidrostática (Strauss).

As medidas de pressão do LCR permitem o diagnóstico de hipertensão e de hipotensão intracraniana, assim como estudos sobre a permeabilidade do canal medular. Causas de hipertensão do LCR incluem processos expansivos intracranianos, hidrocefalia, pseudotumor cerebral, aumento do fluxo sanguíneo cerebral (manobra de Valsalva, edema cerebral, obstrução da veia cava superior, trombose do seio venoso, hemorragia subaracnóidea), bloqueio subaracnóideo devido a meningites de base, tumores medulares e agitação psicomotora. Os casos de hipotensão do LCR resultam de fistula do LCR (secundária a punção lombar prévia, trauma, cirurgias, tumores, osteomielite), hipotensão do LCR espontânea, doenças degenerativas crônicas, hipercapnia e choque.

Aspecto

Em situações de normalidade, o LCR possui aspecto de “água de rocha”, assim denominado por exibir-se límpido, incolor e translúcido.

Em condições patológicas, os processos inflamatórios e a proliferação de fungos e bactérias que atingem o espaço subaracnóideo podem alterar o seu aspecto para levemente opalescente (< 100

células/mm³), turvo (> 400 células/mm³) ou francamente purulento. Acidente de punção ou ruptura vascular no espaço do LCR determina um aspecto sanguinolento.

Cor

Em relação à cor, o LCR patológico pode ser xantocrômico (coloração amarelada) ou eritrocômico (coloração avermelhada). A xantocromia indica a presença de bilirrubina plasmática, o que pode ser resultado de uma hemorragia subaracnóidea ou da transudação de proteínas do soro para o LCR (> 150 mg/dl). A concentração da proteína do LCR encontra-se em níveis superiores a 500 mg/dl nos casos de obstrução do espaço subaracnóideo por tumores espinhais. A eritrocromia decorre da hemólise causada por um acidente de punção ou uma hemorragia subaracnóidea. O diagnóstico diferencial entre hemorragia subaracnóidea e punção traumática é apresentado no [Quadro 5.1](#).

Quadro 5.1 Diagnóstico diferencial entre hemorragia subaracnóidea e acidente de punção por meio da prova dos três tubos

Exame do LCR	Hemorragia subaracnóidea	Punção traumática
Aspecto	Semelhante na prova dos três tubos	Menos intenso no último tubo
Cor do sobrenadante	Eritrocômico	Claro
Contagem de hemácias	Semelhante nos três tubos	Variável nos três tubos
Formação de coágulo	Ausente	Raro

Citologia

Citologia global

A composição celular normal do LCR compreende até 5 leucócitos/mm³, numa proporção de linfócitos para monócitos de 7:3. Pleocitose indica aumento da celularidade do LCR (> 5 células/mm³). É característico das doenças inflamatórias do SNC e das meninges. Pleocitose discreta (< 35 células/mm³) pode ocorrer devido a trauma, hemorragia parenquimatosa e crise convulsiva.

Hemácias não são encontradas no exame do LCR normal, exceto em recém-natos (15 a 20 células/mm³). Nos casos de LCR hemorrágico decorrente de punção traumática, o número de leucócitos do LCR antes do acidente pode ser determinado, considerando-se a relação de 1 leucócito/mm³ para 700 hemácias/mm³, subtraindo-se pelo número total de leucócitos encontrados no exame.

Citologia específica ou diferencial

A determinação dos tipos celulares predominantes no LCR contribui para o diagnóstico diferencial de diversas enfermidades neurológicas ([Quadro 5.2](#)).

Quadro 5.2 Tipos celulares predominantes nas doenças do sistema nervoso

NEUTRÓFILOS	Infecções bacterianas agudas, fase inicial das meningites virais, após injeção de contraste e anestésicos intratecais, traumas, hemorragia, infarto
EOSINÓFILOS	Doenças inflamatórias do sistema nervoso, parasitoses do SNC (cisticercose, toxoplasmose, esquistossomose), meningite tuberculosa, pan-encefalite esclerosante subaguda, meningite granulomatosa, meningite viral, infecções fúngicas, meningite eosinofílica idiopática, hemorragia subaracnóidea ou após mielografia, esclerose múltipla, tumores encefálicos do tipo linfoma maligno ou leucemia
PLASMÓCITOS E CÉLULAS LINFÓIDES	Esclerose múltipla, meningites virais, meningites crônicas (tuberculose, luética), neurocisticercose
ERITRÓFAGOS E SIDERÓFAGOS	Hemorragia subaracnóidea
MONÓCITOS	Doenças inflamatórias, isquêmicas, neoplasias do SNC

Citologia oncológica

Células neoplásicas são observadas no LCR em neoplasias primárias e secundárias do SNC, como carcinomatoses meníngeas, linfomas e leucemias, podendo ser encontradas em diferentes estágios de diferenciação celular. Punções repetidas tornam-se muitas vezes necessárias para a verificação destas células no LCR. Marcadores tumorais de relevância no LCR são apresentados no [Quadro 5.3](#).

Quadro 5.3 Exame do LCR

Exame

Exame físico: manometria e composição (aspecto e cor)

Exame citológico (global, específico e oncológico)

Exame bioquímico (proteína, glicose, lactato, enzimas, eletrólitos)

Exame Microbiológico

- Exame direto para germes comuns, BK e fungos
- Cultura para germes comuns, BK e fungos
- Látex para germes comuns e fungos

Imunologia

Quociente de albumina

Eletroforese de proteínas

Imunoglobulinas IgG, IgA e IgM

Índice de IgG, curva hiperbólica para IgG, IgA e IgM, bandas IgG oligoclonais

Imunologia Específica

Sífilis, cisticercose, esquistossomose, toxoplasmose, HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, vírus Epstein-Barr (EBV), sarampo, rubéola, HTLV-I/II, dengue

Biologia Molecular – Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Tuberculose, HIV-1, HTLV-I, HSV1 e HSV2, EBV, CMV, VZV, enterovírus, vírus da caxumba, *Toxoplasma gondii*, parvovírus B19 DNA, vírus JC, dengue

Marcadores Tumorais

Tumores de células germinativas e tumores da pineal – alfafetoproteína
Linfomas – B2 microglobulinas
Carcinomas (principalmente nos tumores metastáticos, como os adenocarcinomas gástrico, de mama ou de pulmão) – Antígeno carcinoembrionário (CEA)
Carcinomas ginecológicos – Anticorpo anticélula de Purkinje
Carcinomas pulmonares de pequenas células – Anticorpo antinuclear neuronal tipos I e II
Carcinoma de testículos ou tumores germinativos extragonadais, teratomas –
Gonadotrofina coriônica
Carcinoma de mama – Citoqueratina 18
Leucemia linfóide aguda e linfoma não-Hodgkin – CD 27

Análises Especiais

Cultura para ameba de vida livre (*Acanthamoeba*); *Mycoplasma pneumoniae*, leptospirose, proteína 14.3.3 (Creutzfeldt Jacob); LYME (*Borrelia burgdorferi*), *Rickettsia*, síntese intratecal de anticorpos para HSV, VZV, CMV, sarampo, rubéola, HIV, HTLV-1, antígeno P24, proteína Tau, neopterin.

Microbiologia do LCR

O exame microbiológico inclui exame direto para germes comuns (coloração pelo Gram), BK (coloração de Ziehl-Neelsen) e fungos (coloração pela tinta da China) e cultura para germes comuns (meio ágar sangue de carneiro a 5%, ágar chocolate suplementado com isovitalex e caldo tioglicolato, com resultado em até 72 horas), BK (meio Lowenstein Jensen, com resultado em 60 dias) e fungos (ágar Sabouraud, com resultado em 30 dias).

A pesquisa de antígenos é realizada no LCR por meio do látex para antígenos bacterianos (*Neisseria meningitidis* tipos A, B, C e YW 135; *Haemophilus influenza* tipo B; *Streptococcus pneumoniae*; *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupo B) e fungos.

Bioquímica do LCR

Em condições normais, o LCR é constituído de pequenas concentrações de proteína, glicose, lactato, enzimas, potássio, magnésio e concentrações relativamente elevadas de cloreto de sódio.

Proteína total

Os valores de referência da proteína total do LCR variam conforme o local de colheita: até 40 mg/dl em nível lombar, até 30 mg/dl em nível cisternal e até 25 mg/dl em nível ventricular (indivíduo adulto). Em condições normais, a maior parte das proteínas encontradas no LCR (80%) é proveniente do plasma. Disfunção da barreira hemato-LCR por alterações da permeabilidade vascular ou do fluxo do LCR e síntese intratecal de imunoglobulinas são fatores determinantes de hiperproteinorraquia (aumento da concentração proteica no LCR). Enfermidades neurológicas associadas à hiperproteinorraquia incluem edema cerebral, meningites, distúrbios metabólicos, bloqueio espinhal devido a tumor de medula, aracnoidites ou hemorragia subaracnóidea, tumores do SNC, hemorragia subaracnóidea, hipertensão intracraniana, radiculoneuropatia, carcinomatose meníngea, etc.

A concentração de uma proteína no LCR depende:

1. Da concentração do soro.

2. Da permeabilidade da barreira hemato-LCR (disfunção de barreira – meningites). A permeabilidade da barreira para proteínas é dependente do peso molecular.
3. Do fluxo de LCR (diminuído nos tumores da medula espinal).
4. Do peso molecular (PM) (quanto maior o PM de uma proteína, mais lentamente atinge o ventrículo e maior será o gradiente de concentração LCR/soro).
5. Do local da punção (a proteína plasmática se difunde mais rapidamente no LCR lombar do que no LCR cisternal ou ventricular. Por isso a concentração de proteína é maior no LCR lombar).
6. Da síntese local no SNC.
7. Da idade e do sexo.

Barreira hemato-LCR

A disfunção da barreira hemato-LCR decorre de alterações da permeabilidade vascular ou do fluxo do LCR, a qual pode ser avaliada pelo quociente da concentração de albumina LCR/soro. A albumina é sintetizada apenas no fígado e sua concentração no LCR é proveniente do soro por meio da difusão. Variações biológicas são eliminadas pelo uso do quociente. O valor de referência do quociente de albumina depende da faixa etária: 20 anos – até 5×10^{-3} ; 40 anos – até 7×10^{-3} ; 60 anos – 8×10^{-3} . Casos de síndrome de Guillain-Barré, neuroborreliose, encefalite por herpes simples, meningite tuberculosa e meningite purulenta estão associados à disfunção intensa da barreira hemato-LCR (Q. albumina $> 20 \times 10^{-3}$).

Glicose

Quanto à glicose, sua concentração no LCR normal corresponde a cerca de dois terços da glicemia. Portanto deve ser feita avaliação simultânea da glicemia e da glicorraquia. A hipoglicorraquia geralmente ocorre em situações de hipoglicemia ou, no caso de aumento do consumo de glicose (glicólise), pelo SNC, como nas meningites por bactérias e fungos, meningite química, sarcoidose e infiltrações neoplásicas do espaço subaracnóideo. Hiperglicorraquia não apresenta significado clínico, refletindo somente o aumento dos níveis da glicemia sistêmica.

Lactato

O lactato no LCR não está vinculado à concentração sanguínea, e sim à sua produção no sistema nervoso. Resulta do metabolismo anaeróbico da glicose e da acidose tecidual. A determinação dos níveis de lactato é utilizada para o diagnóstico diferencial entre as meningites bacterianas e virais. Seus níveis encontram-se elevados nas meningites bacterianas e normais, nas meningites virais.

Outros

Enzimas podem ser encontradas no LCR, principalmente nos processos inflamatórios com aumento da atividade celular e comprometimento do parênquima cerebral. A adenosina deaminase (ADA) é detectada em processos infecciosos como a meningoencefalite tuberculosa.

Não existe relevância clínica na dosagem do cloreto no LCR.

Imunologia do LCR

Em indivíduos saudáveis, a imunoglobulina presente no LCR é proveniente do sangue, de maneira que, quanto maior sua concentração no sangue, maior sua concentração no LCR. Entretanto, nas doenças inflamatórias do SNC, pode ocorrer síntese intratecal de anticorpos. Ao contrário de conceitos

antigos, é sabido na atualidade que os sistemas imunes e nervosos se encontram em contínua interação. Por hipótese, linfócitos B ativados no baço ou linfonodo entrariam no sistema nervoso, promovendo a síntese local de anticorpos.

Quantificação da resposta imune no SNC

Existem inúmeras fórmulas para a determinação quantitativa da síntese intratecal de anticorpos com base na relação entre o quociente LCR/soro da concentração de imunoglobulinas e de albumina. O cálculo por meio de índices representa relação linear entre as concentrações de albumina e imunoglobulinas do LCR e soro, reduzindo a influência de variações individuais séricas e discriminando a fração de anticorpos provenientes do sangue daquelas sintetizadas no SNC. Valores do índice de imunoglobulina G (IgG) ($Q. \text{IgG}/Q. \text{albumina}$) acima de 0,7 são indicativos de síntese intratecal de IgG. Os índices de anticorpos de IgA e IgM também apresentam relevância clínica. Síntese intratecal de IgA ocorre na toxoplasmose cerebral e meningite tuberculosa. O índice de anticorpos apresenta perda de sensibilidade nos casos de disfunção da barreira hemato-LCR, considerando que a relação entre estes parâmetros deixa de ser linear. Nestas situações, o diagrama com base em uma curva hiperbólica para determinação da relação entre o quociente da concentração de IgG e de albumina possui vantagens, pois considera as diferentes funções individuais da barreira hemato-LCR ([Figura 5.4](#)).

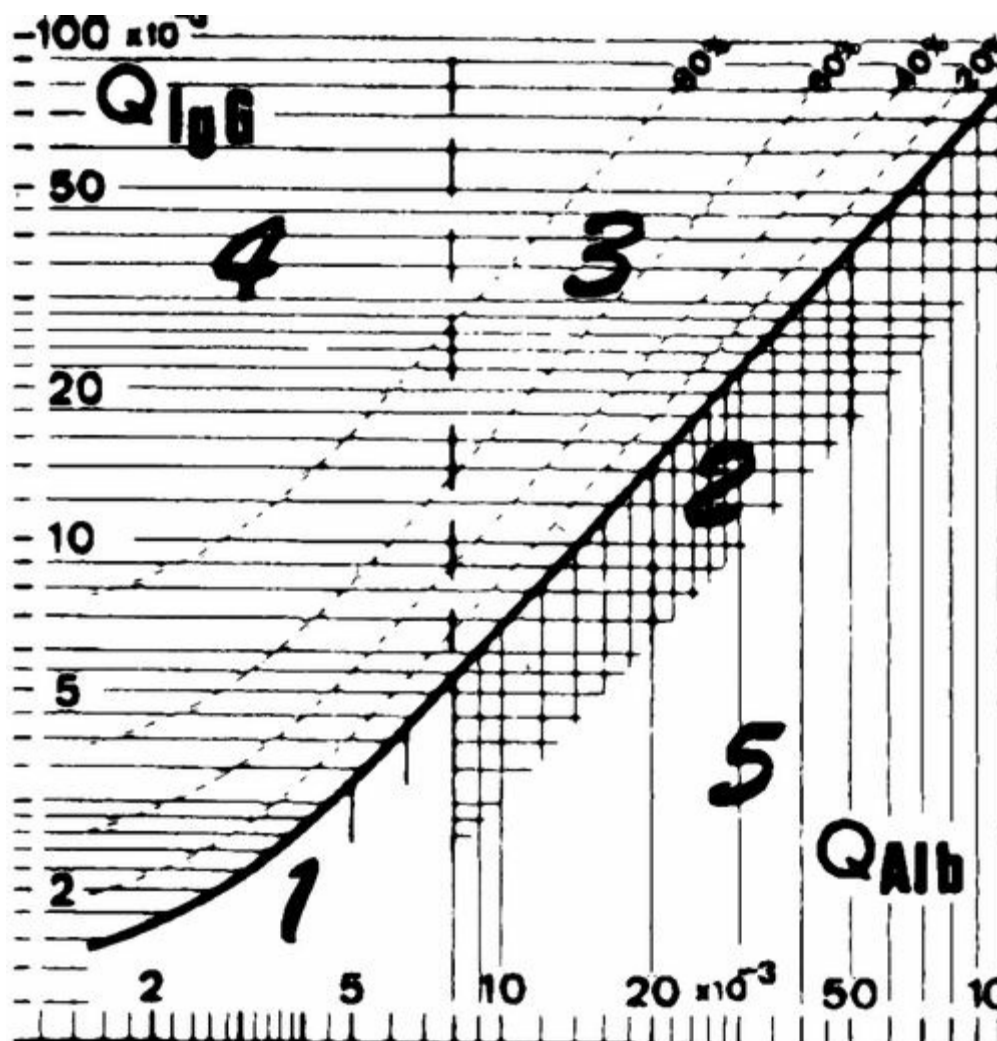


FIGURA 5.4 Diagrama de [Reiber & Felgenhauer, 1987](#). Quociente limite – 0 mg/l de síntese local de anticorpo; síntese local para valores acima da linha limite é avaliada em mg/l. A linha pontilhada apresenta os valores $\lg(X)$ (log) em % da concentração de $\lg(X)$ no LCR. 1. Normal; 2. Disfunção da barreira hemato-LCR; 3. Síntese intratecal de IgG + disfunção da barreira hemato-LCR; 4. Síntese intratecal de IgG.

Alterações qualitativas da resposta imune

Eletroforese de proteínas no LCR

A eletroforese de proteínas permite a determinação das frações proteicas encontradas no LCR. As proteínas pré-albumina, albumina (50%), alfa-1, alfa-2, beta-1 e beta-2 não apresentam correlação com doença neurológica. O aumento da concentração da gamaglobulina no LCR pode indicar apenas um reflexo do aumento da concentração no soro ou síntese local. Portanto, para melhor interpretação do resultado, torna-se necessária a análise comparativa e simultânea do LCR e do soro. A eletroforese de proteínas feita em acetato de celulose é de simples execução, porém muitas vezes a leitura é difícil devido aos limites imprecisos dos componentes proteicos e ainda necessita da concentração prévia do LCR. Este procedimento encontra-se em desuso em muitos países, sendo sua indicação restrita a situações de impossibilidade da realização de métodos que quantifiquem a resposta imune intratecal, ou, ainda, na falta de métodos qualitativos mais sensíveis, como: análise da síntese intratecal de banda IgG oligoclonal.

Pesquisa de banda oligoclonal

A pesquisa de bandas oligoclonais sintetizadas no SNC representa método de grande valor ao diagnóstico e acompanhamento das enfermidades inflamatórias do SNC, apresentando maior sensibilidade para avaliação de síntese intratecal de IgG do que as medidas quantitativas. As bandas oligoclonais podem ocorrer mesmo em concentrações normais de gamaglobulinas. A focalização isoelétrica com coloração pela prata ou *immunoblotting* é o método mais sensível para verificação de bandas IgG oligoclonais. A leitura é feita mediante a comparação da presença de bandas no LCR em relação ao soro. Bandas oligoclonais restritas ao LCR ou bandas oligoclonais restritas ao LCR e com adicionais bandas idênticas no LCR e soro indicam síntese local (Figura 5.5).

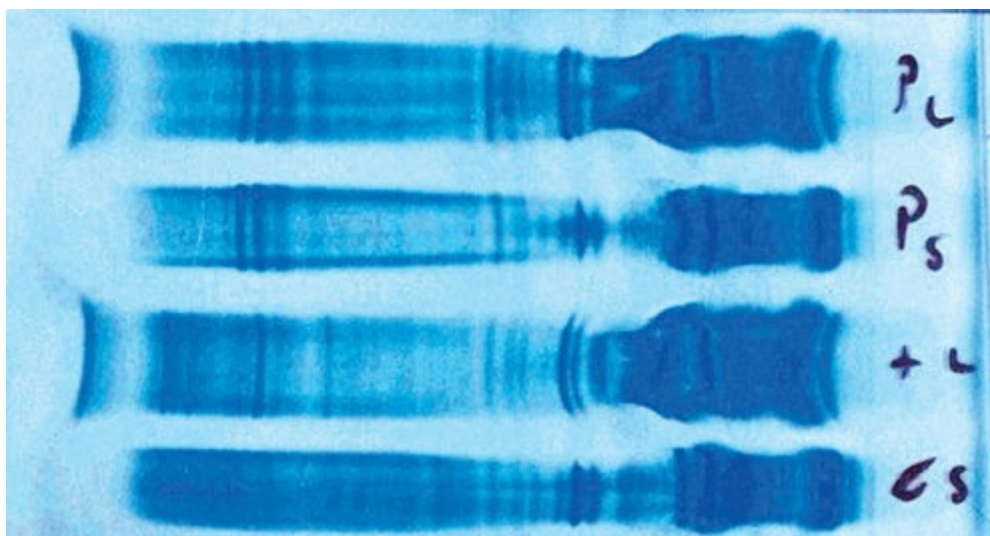


FIGURA 5.5 Bandas oligoclonais no LCR. Caso 1 – Bandas idênticas no LCR (PL) e soro (PS); Caso 2 – Bandas presentes apenas no LCR (+L) indicativo de síntese intratecal de bandas IgG oligoclonais.

As bandas oligoclonais podem ser encontradas em cerca de 90-95% dos pacientes com esclerose múltipla definida, assim como em doenças infecciosas subagudas ou crônicas do SNC (pan-encefalite esclerosante subaguda pós-sarampo, neurossífilis, AIDS, mielopatia associada a vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 [HTLV-1]) e complicação neurológica pós-vacinal e pós-infecciosa.

Síntese intratecal de anticorpos específicos

Esta análise contribui como importante apoio ao diagnóstico diferencial das enfermidades neurológicas. Nas infecções agudas do SNC ocorre reação imune monoespecífica contra o agente causal (sarampo, rubéola, HSV, vírus da varicela-zoster (VZV), HIV, HTLV-1). A síntese intratecal de anticorpos específicos surge 10-14 dias após início dos sintomas e pode persistir por anos no SNC, como no caso da meningoencefalite por HSV. Nas doenças crônicas predomina reação imune poliespecífica, em que a síntese intratecal de anticorpos para vírus neurotrópicos (sarampo, rubéola, VZV, HSV) representa uma estimulação inespecífica de células de linhagem B na ausência do antígeno no SNC. A reação imune poliespecífica que ocorre na esclerose múltipla é um parâmetro de inflamação crônica no SNC.

Existem inúmeros métodos qualitativos e quantitativos que podem determinar a presença da síntese intratecal de anticorpos específicos com base na correlação entre LCR e soro. O índice de anticorpo (AI) específico para vírus e bactérias (Reiber & Felgenhauer, 1987) representa uma avaliação quantitativa que permite diferenciar a fração de anticorpos sintetizados no SNC daquela proveniente do sangue.

Valores do AI acima de 1,5 indicam síntese intratecal de anticorpo específico.

Exame do LCR nas Neuroinfecções

Cristiane N Soares e Marzia Puccioni-Sohler

LCR NAS INFECÇÕES VIRAIS

As infecções virais do SNC em geral representam enfermidades benignas e autolimitadas, embora possa existir risco potencial de morte e sequelas neurológicas. Quadros de meningite, encefalite, mielite ou suas associações podem ocorrer como resultado da localização do processo inflamatório infeccioso nas leptomeninges, no parênquima encefálico, na medula espinal ou em mais de um deles simultaneamente.

O exame rotineiro do LCR apresenta características semelhantes nas várias formas de infecções virais do SNC:

- Pressão – normal na maioria dos casos. Entretanto, nas meningoencefalites podem ocorrer níveis pressóricos aumentados, como na encefalite por HSV.
- Pleocitose – entre 10 e 500 células/mm³. Na fase inicial da doença viral do SNC é relatada leve pleocitose (5-10 células/mm³) ou celularidade normal. A maioria dos pacientes apresenta predomínio de células linfomononucleares no LCR. Entretanto, polimorfonucleares podem ocorrer nos estágios muito agudos das meningites virais (12/ 72 h), dificultando o diagnóstico diferencial entre a etiologia viral ou bacteriana. Elevada pleocitose (3.000 células/mm³) é relatada na coriomeningite linfocítica.
- Proteína/glicose – Em geral ocorre hiperproteinorraquia leve a moderada, com concentração normal de glicose e lactato. Hipoglicorraquia pode ocorrer na infecção pelos vírus da caxumba, citomegalovírus (CMV) e HSV.
- Índice de IgG elevado e/ou banda oligoclonal indicativos de síntese intratecal de IgG ocorrem em cerca de 50% dos casos. As bandas podem persistir por anos.

Testes laboratoriais específicos

Testes laboratoriais especiais no LCR são necessários para a determinação dos diversos agentes infecciosos e incluem combinação de técnicas imunológicas e virológicas. Os métodos de diagnóstico consistem em:

- **Pesquisa de anticorpos:** realizada para todas as infecções virais do SNC, porém com valor limitado logo após a infecção. O diagnóstico sorológico de infecção recente baseia-se na soroconversão, ou seja, aparecimento de anticorpos IgM, ou aumento dos títulos de IgG após uma a três semanas do início da infecção aguda. As principais indicações para pesquisa de anticorpos no LCR são: infecção por HSV, VZV, CMV, vírus Epstein-Barr, sarampo, rubéola, HTLV-1, dengue, vírus do Oeste do Nilo.
- **Síntese intratecal de anticorpos específicos:** consiste na demonstração de anticorpos específicos produzidos no SNC. Podem ser determinados por métodos quantitativos (índice de anticorpo específico) ou qualitativos (*immunoblotting*). O índice de anticorpo específico (AI) baseia-se na relação entre a concentração de anticorpos para o vírus no soro, LCR e função da barreira hemato-LCR. Valores de AI $\geq 1,5$ são indicativos de síntese intratecal de anticorpo específico e contribuem para o diagnóstico diferencial de infecções virais do SNC, como sarampo, rubéola, HSV, VZV, HIV, HTLV-I, vírus JC e dengue.

- **Reação em cadeia da polimerase (PCR):** elevado grau de sensibilidade e rapidez de execução. As principais indicações incluem: infecção por HSV, VZV, CMV, vírus Epstein-Barr, enterovírus, vírus JC, caxumba, HIV, HTLV-I e dengue. Pode representar o padrão ouro para o diagnóstico, como nos casos de encefalite herpética, nos quais a sensibilidade atinge cerca de 95% e a especificidade, aproximadamente 100%. Na atualidade existem adaptações da PCR, como a PCR em tempo real, a qual quantifica a carga viral (DNA ou RNA) existente na amostra. Esta técnica gera resultados mais rápidos, com maior sensibilidade, precisão e menor risco de ocorrer contaminação. A quantificação pode ser útil para avaliar a carga viral no LCR, determinando a cinética de replicação viral e monitoramento da resposta terapêutica, como na infecção por HIV, HSV e CMV.
- **Isolamento viral:** representa técnica sensível para o diagnóstico das infecções virais do SNC. Porém o tempo prolongado para obtenção dos resultados (1 a 15 dias) limita seu uso. Os métodos incluem: cultura de células, inoculação em animais de laboratório e uso de ovos embrionados. A capacidade de isolamento viral no LCR depende do agente etiológico: raro no poliovírus e herpes simples tipo 1 e frequente nos enterovírus e no vírus da caxumba.

LCR NAS INFECÇÕES BACTERIANAS

O diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas é realizado pelo estudo do líquido cefalorraquiano, podendo também ser utilizados hemocultura, raspado de lesões petequiais, urina e fezes. O LCR é sugestivo de meningite bacteriana quando apresenta, em termos gerais, as seguintes características:

- Pleocitose, geralmente > 500 células/μl, com predomínio de polimorfonucleares (> 80%).
- Glicose < 40 mg/dl e lactato aumentado.
- Elevada concentração de proteína (usualmente > 200 mg/dl).

Para identificação da bactéria, os seguintes métodos podem ser utilizados:

- Microscopia pelo método de Gram (50-90% sensível e quase 100% específico).
- Cultura.
- Aglutinação pelo látex (a sensibilidade do teste de látex é de 90% para *H. influenzae*, 94,4% para *S. pneumoniae* e 80% para *N. meningitidis*. A especificidade da reação é de 97%).

O diagnóstico da meningite tuberculosa no LCR baseia-se nos seguintes exames:

- Exame direto – pesquisa do bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR). Sua limitação consiste na baixa sensibilidade (10 a 40%) devido à pouca quantidade de bacilos no LCR. Pesquisa meticulosa do bacilo na lâmina por no mínimo 30 minutos e um volume de LCR > 5 ml podem aumentar a sensibilidade do teste para 80%.
- Cultura – meio de cultura (Lowestein-Jensen) – método bastante específico (100%), com sensibilidade variando de 60 a 70%. Apresenta o inconveniente do tempo para crescimento bacteriano (45 a 60 dias).
- PCR – tem como vantagem o rápido resultado (24 a 48 h). Sua sensibilidade gira em torno 56% e especificidade, 98%.

Alguns estudos sugerem que a bacterioscopia apresenta resultados melhores ou tão bons quanto a PCR, sendo esta última, método indicado em primeiro lugar quando as drogas antituberculosas já foram iniciadas.

LCR na neurosífilis

O diagnóstico laboratorial da neurosífilis sintomática ou assintomática baseia-se nos seguintes critérios, de acordo com Marra *et al.*:

- Teste de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) no LCR reativo.
- No soro: positividade de testes treponêmicos como, absorção de anticorpo fluorescente

antitreponêmico [FTA-ABS], hemaglutinação para *Treponema pallidum* [TPHA]) e/ou ELISA – para estabelecer que o VDRL no LCR não é uma reação falso positiva.

- Pleocitose no LCR > 5 céls./mm³, linfocitária. Proteína total > 45 mg/dl.

Todos os critérios são necessários para firmar o diagnóstico. Sob certas circunstâncias, o VDRL no LCR pode ser negativo na vigência de neurosífilis em atividade, como ocorre na doença precoce com envolvimento do SNC pelo HIV.

Testes não treponêmicos – VDRL

A VDRL no LCR, apesar da pouca sensibilidade, é considerada evidência para diagnóstico de neurosífilis assintomática ou sintomática. É o padrão ouro para diagnóstico de neurosífilis. Entretanto a VDRL negativa no LCR não exclui o diagnóstico. Sua sensibilidade varia de 30% a 70%, podendo ocorrer falso positivo em caso de acidente de punção, meningites agudas bacterianas ou virais e alteração da barreira hemato-LCR. O número mínimo de hemácias para um teste falso positivo depende do título de anticorpos presente no sangue periférico. O falso positivo no LCR raramente ocorre na ausência de acidente de punção.

Testes treponêmicos – FTA-ABS

Sua sensibilidade é de 100% e sua especificidade varia entre 39% e 89%. Um FTA-ABS não reativo exclui neurosífilis, mas um reativo não estabelece o diagnóstico.

Anticorpos treponêmicos intratecal

A pesquisa da produção de anticorpos treponêmicos intratecal qualitativa (pesquisa de bandas oligoclonais) ou quantitativa não tem especificidade.

Biologia molecular

A positividade da PCR e RT-PCR é maior na sífilis precoce do que na tardia. Importância clínica ou diagnóstica da identificação de *T pallidum* no LCR ainda precisa ser mais bem esclarecida.

Avaliação da resposta ao tratamento

- Resolução ou estabilização das alterações clínicas.
- Pleocitose no LCR diminui em seis meses.
- Todas as alterações se resolvem em dois anos após o tratamento.

Após o tratamento deveremos observar regressão das alterações no LCR na seguinte ordem: 1. citologia, 2. proteínas totais, 3. bandas oligoclonais/síntese de IgG, 4. VDRL. O exame de LCR deve ser realizado em três meses após o tratamento e após dois meses, se persistirem as alterações. O mais indicativo do sucesso terapêutico é a redução do número de células; seu desaparecimento ocorre mais comumente em seis meses. Como a VDRL é a última a desaparecer, ela também deve ser acompanhada quanto à redução progressiva em sua titulação até o completo desaparecimento, em média em dois anos.

Indicação de retratamento

- Quando não há redução da pleocitose em seis meses.
- Quando não há redução de quatro vezes da VDRL no LCR.
- Quando o título da VDRL no LCR não se torna negativo e o título inicial era $< 1:2$.

LCR NAS INFECÇÕES FÚNGICAS

A criptococose é o principal determinante de infecção fúngica no SNC. Outros fungos também capazes de acometer o SNC são: *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Aspergillus fumigatus*. Estes possuem menor neurotropismo e, conseqüentemente, são encontrados no LCR com maior dificuldade. Apesar disso, devem sempre ser pesquisados com empenho em pacientes submetidos a derivação ventricular externa, drenagem lombar contínua ou portadores de fístula liquórica.

A coleta do LCR deve ser feita com medida da pressão de abertura, realizada com manômetro. A pressão inicial do LCR pode estar marcadamente elevada na criptococose, especialmente nos pacientes com AIDS.

Rotina do LCR

- Contagem celular global: pleocitose entre 6 e 200 células/mm³ ocorre na maior parte dos pacientes, embora os portadores de imunodeficiência apresentem mais frequentemente celularidade baixa ou normal. Muitas vezes o LCR se torna turvo devido à grande quantidade de *Cryptococcus*.
- Contagem celular diferencial: células linfomononucleares são encontradas no LCR em torno de 80%. *Aspergillus* spp. e *Blastomyces* são exceções, pois determinam tipicamente pleocitose neutrofílica.
- Glicose e proteína: hipoglicorraquia e hiperproteínoorraquia ocorrem em mais de 50% dos pacientes.
- O exame direto é feito pelos métodos da tinta da Índia e azul de metileno, sendo o primeiro mais eficaz para o *Cryptococcus* e o segundo para os demais fungos. A coloração com calcoflúor branco, observada no microscópio fluorescente, pode ser usada para detecção de leveduras quando o número de fungos na amostra é reduzido.
- A cultura para fungos é o método definitivo, feita em meio de Saboraud, e permite a classificação do sorotipo fúngico. O *Cryptococcus* é tradicionalmente classificado em duas variedades e cinco sorotipos (A, B, C, D e AD) de acordo com sua estrutura capsular. O *C. neoformans*, variedade *neoformans*, inclui os sorotipos A, D e AD e o *C. neoformans*, variedade *gatii*, os sorotipos B e C. De acordo com a literatura, os sorotipos A e D e AD são responsáveis por 98% das infecções criptocócicas em pacientes portadores de HIV e os sorotipos B e C afetam predominantemente indivíduos imunocompetentes. Comparada com as infecções bacterianas, a cultura para fungos é bem menos sensível. A obtenção de maior volume de LCR para a análise, assim como o local da punção (cisternal), aumenta a positividade do método.

Detecção de antígenos fúngicos

A aglutinação pelo látex e o ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) são os métodos preferidos para detecção de antígenos no LCR.

A detecção de antígenos criptocócicos pelo método da aglutinação pelo látex é bastante útil para o diagnóstico, apresentando sensibilidade que varia de 54% a 100%. Nos pacientes com AIDS, é positivo em mais de 90%. Outra vantagem do método é a monitoração dos títulos para avaliar a resposta ao tratamento e a redução dos falsos positivos encontrados pelo método da tinta da Índia.

ELISA: muito utilizado para pesquisa de antígeno GP-43 na infecção por *Paracoccidioides brasiliensis*

(sensibilidade de 89-100% e especificidade de 100%).

Em resumo, a [Tabela 5.1](#) compara as características do exame de LCR nos diferentes tipos de meningite.

Tabela 5.1

Diagnóstico diferencial das meningites

Diagnóstico laboratorial	Leucócitos/mm ³	Microscopia	Proteínas (mg/dl)	Glicose (mg/dl)	Lactato (mg/dl)
Normal	< 4	Células linfomonocitárias (90%)	Adulto: 15–40 Neonato: < 120	2/3 da glicemia	< 20
Etiologia viral	< 500	Mononucleares (em 20 a 75% dos casos, no início da infecção, podem predominar polimorfonucleares)	15–100	Normal	Normal
Etiologia bacteriana	> 500	Predomínio de polimorfonucleares	> 100	Diminuída	Aumentado
Etiologia tuberculosa ou fúngica	< 500	Mono e polimorfonucleares	> 50	Normal ou diminuída	Aumentado

LCR NAS DOENÇAS PRIÔNICAS

Entre as doenças priônicas humanas podem ser citadas a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), o kuru, a síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) e a insônia familiar fatal. As doenças priônicas podem ocorrer de forma esporádica, genética, adquirida ou infecciosa. A DCJ é a forma mais comum em humanos, sendo a maioria dos casos esporádica.

Até o momento somente a proteína 14-3-3 foi identificada como um biomarcador confiável para a DCJ. Trata-se de uma proteína que possui sua maior expressão nos neurônios e sinapses, sendo bastante estável tanto em temperatura ambiente, como em ambientes congelados. Portanto, condições e duração do transporte de amostras não influenciariam a sua detecção. A proteína 14-3-3 pode ser encontrada em outras doenças como encefalite, doença paraneoplásica ou isquemia recente. Resultados falsos positivos também podem ser encontrados em menor número na encefalopatia metabólica, encefalite de Hashimoto e esclerose lateral amiotrófica. No entanto, todas estas doenças possuem outros testes que podem determinar o seu diagnóstico, não devendo a proteína 14-3-3 ter o seu valor reduzido no diagnóstico da DCJ em função destes possíveis falsos positivos. Resultados falsos negativos podem ocorrer se a amostra de LCR foi coletada muito precocemente ou tardiamente na doença (por exemplo, mais de um ano de doença). A detecção da proteína 14-3-3 pode ser realizada basicamente por dois tipos de testes: *Western blot* ou ELISA. Como no primeiro a interpretação de pequenas bandas é difícil e subjetiva, tentou-se desenvolver um teste ELISA para suprir esta desvantagem. No entanto, comparando-se as duas metodologias com a mesma coorte de pacientes, observou-se que o teste de ELISA apresentava menor sensibilidade, embora a especificidade entre os dois fosse semelhante. Deve-se testar a proteína 14-3-3 por duas vezes, utilizando um controle positivo e um negativo e, caso existam resultados contraditórios, indica-se uma terceira testagem. Apesar de tudo isso, a verificação desta proteína apresenta sensibilidade e especificidade em torno de 92%.

Outros marcadores, como enolase neurônio-específica e S-100 β , não obtiveram suficientes sensibilidade e especificidade para serem utilizados na DCJ. Em relação a outras proteínas derivadas do SNC como a tau e a β -amiloide 42 (A β 42), sabe-se que a primeira pode estar aumentada no LCR de pacientes com DCJ esporádica e que a segunda pode estar reduzida nos mesmos. Entretanto nenhuma das duas atingiu as mesmas sensibilidade e especificidade que a proteína 14-3-3, não sendo, portanto, recomendadas para o diagnóstico de forma isolada. Apesar disso, a determinação combinada de 14-3-3 e tau, S100b, ou NSE aumenta a sensibilidade para valores acima de 93%.

As tentativas para se encontrar a proteína priônica no LCR não mostraram resultados consistentes, sugerindo que não existem quantidades apreciáveis da mesma que permitam sua detecção neste material.

O Exame de LCR nas infecções parasitárias

Luís dos Ramos Machado

NEUROCISTICERCOSE

O exame do LCR é auxiliar de excelência para o diagnóstico etiológico da neurocisticercose (NC).

A síndrome do LCR na NC, conceituada por Lange em 1940, é constituída por: a) aumento do número de células, geralmente abaixo de 50 elementos por mm³; b) presença de eosinófilos; c) detecção de anticorpos específicos. Além destes elementos, devem ser considerados: presença de neutrófilos como marcadores de degeneração dos cisticercos; aumento da atividade de adenosinodeaminase (ADA); incremento do teor de globulinas gama, por vezes com bandas oligoclonais; elevação do índice de IgG; aumento do índice de anticorpos específicos (Reiber e Felgenhauer).

A sensibilidade das diversas reações imunológicas no LCR é muito diferente quando o exame de LCR estiver normal ou quando houver evidência de reação inflamatória nas meninges. Assim, a sensibilidade da reação de Weinberg varia de 0 a 58%; a de imunofluorescência indireta, de 11% a 79%; a de hemaglutinação passiva, de 61% a 84%; a de ELISA, de 39% a 95%; e a de *immunoblotting*, de 56% a 95%.

A sensibilidade da reação para pesquisa de antígenos da *Taenia* no LCR varia de 57% a 89% e é maior do que 90% para a PCR. A especificidade para ambos os métodos é muito elevada, aproximando-se de 100%.

Constam no [Quadro 5.4](#) as características do exame de LCR na neurocisticercose em comparação com as alterações verificadas na neuroesquistossomose.

Quadro 5.4 O LCR na neurocisticercose e na neuroesquistossomose

	Cisticercose	Esquistossomose
Nº de células	Elevado (95%) nas formas hipertensivas Mais frequente: de 10 a 200 Normal (60–80%) nas formas epilépticas	Elevado (95%) nas formas agudas Mais frequente: de 5 a 50 Normal (60–90%) nas formas crônicas
Linfócitos/monócitos	Variam de exame para exame Mais frequente: acima de 60%	Variável Mais frequente: acima de 80%
Neutrófilos	Marcadores de agudização Variam de exame para exame Mais frequente: abaixo de 10%	Raros (marcadores de fase aguda) Variam de exame para exame Mais frequente: abaixo de 5%
Eosinófilos	Presentes (30–50%) nas formas hipertensivas Marcadores de atividade inflamatória Mais frequente: abaixo de 5%	Presentes (50–95%) nas formas agudas Marcadores de atividade inflamatória parasitária Mais frequente: acima de 5%
Plasmócitos	Muito frequentes	Muito frequentes
Macrófagos	Sem pigmento hemossiderótico	Sem pigmento hemossiderótico
Proteínas totais	Discretamente elevadas (60–70% dos casos) Mais frequente: até 200 mg Muito elevadas (1 a 2% dos casos – poiquimeringite): acima de 200 mg	Discretamente elevadas (60–70% dos casos) Mais frequente: até 200 mg Muito elevadas (1 a 2% dos casos – poiquimeringite): acima de 200 mg
Glicose	Habitualmente normal (80–90%) Hipoglicorraquia: tendência a pior prognóstico	Habitualmente normal (80–90%) Hipoglicorraquia discreta (5 a 10%)
Lactato	Habitualmente normal (80–90%) Valores aumentados: prognóstico pior	Habitualmente normal (80–90%) Elevação discreta (5 a 10%)
ADA	Elevada quando há aumento de células (70–80%) Normal nas fases sem inflamação	Habitualmente normal
Globulinas gama	Eventual passagem do soro Há imunoprodução local (70–80%)	Passagem do soro ocasionalmente Há imunoprodução local (70–80%)
Antígenos (ex. direto)	Fragmentos de membrana em cisticercose racemosa no LCR	Excepcionalmente: presença de ovos
Antígenos (látex)	Não disponível comercialmente	Não disponível comercialmente
Culturas	Não se aplica	Não se aplica
Sequências DNA	Não disponível comercialmente	Não disponível comercialmente
Anticorpos	Usar mais de um teste em paralelo (ideal: 3–4): ELISA, <i>blot</i> , hemaglutinação, imunofluorescência Sensibilidade elevada (> 90% em pelo menos uma reação) quando há inflamação Sensibilidade menor (35–90%) quando não há inflamação Especificidade elevada (> 90%)	Usar mais de um teste em paralelo (ideal: 3–4): ELISA, <i>blot</i> , hemaglutinação, imunofluorescência Sensibilidade elevada (> 90% em pelo menos uma reação) quando há inflamação Sensibilidade menor (30–60%) quando não há inflamação Especificidade moderada (70–80%)

NEUROESQUISTOSSOMOSE

Os elementos da síndrome da neuroesquistossomose (NE) no LCR são: a) pleocitose ligeira ou discreta; b) presença de eosinófilos; c) detecção de anticorpos específicos, seja por imunofluorescência indireta, seja por hemaglutinação passiva ou por ELISA. Costumam ser encontrados também aumentos das taxas de proteína e do teor de globulinas gama. Na NE deve ser feita rotineiramente a caracterização de imunoprodução local específica, utilizando-se o índice de anticorpos específicos de Reiber e Felgenhauer.

Não há testes disponíveis comercialmente para pesquisa de antígenos ou PCR para esquistossomose no LCR.

NEUROTOXOPLASMOSE

O exame de LCR na neurotoxoplasmose (NTX) costuma mostrar pleocitose linfomononuclear em cerca de 15% dos casos, aumento do teor de proteínas em aproximadamente 50% dos pacientes e glicose normal. Em muitos pacientes com NTX, entretanto, o exame de LCR pode ser inteiramente normal.

O diagnóstico de segurança da NTX no LCR pode ser feito pelo isolamento do *T. gondii* ou de seus taquizoítos, o que é muito difícil. Elementos de importância variável para o diagnóstico da NTX são: a) demonstração de anticorpos anti-*Toxoplasma* por imunofluorescência indireta, por hemaglutinação passiva ou por ELISA; b) detecção de sequências específicas de DNA por PCR.

Pessoas infectadas, muitas delas imunodeprimidas, permanecem soropositivas indefinidamente para anticorpos anti-*T. gondii*. Podem ainda ser encontrados cistos viáveis nos tecidos dessas pessoas pelo resto de suas vidas. Talvez isso possa explicar a inconstância dos achados, a resposta imunológica

variável e, consequentemente, o escasso valor diagnóstico relacionado com a presença de anticorpos específicos no LCR na NTX. Nem mesmo a determinação do índice de anticorpos específicos no LCR pode ser utilizada com segurança diagnóstica.

O diagnóstico de presunção pode ser feito pela presença de títulos de IgG mais elevados no LCR do que no soro, pela detecção de títulos crescentes de IgG em amostras sucessivas ou pela presença de IgM no LCR.

A pesquisa de antígenos do *T. gondii* tem sensibilidade significativamente menor do que aquela registrada para o soro dos mesmos pacientes. A reação de PCR para NTX, apesar de bastante específica, é menos sensível do que em outras doenças infecciosas do SNC.

O exame de LCR é de grande importância também para exclusão de doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial da NTX, como neurotuberculose, neurocriptococose e até linfomas do SNC.

OUTRAS INFECÇÕES PARASITÁRIAS DETECTADAS ao exame de lcr

Infecções do SNC relacionadas com outros parasitas, entre os quais se sobressaem o *T. cruzi*, as amebas (sobretudo aquelas de vida livre) e o *Strongyloides stercoralis* (formas larvárias ou adultas), podem desencadear reações inflamatórias de intensidade variável, sobretudo quando há acometimento das meninges. Nos granulomas ou abscessos, o exame de LCR pode ser normal ou exibir alterações inespecíficas; em outras doenças, como na malária, pode ser inteiramente normal.

É interessante notar que, algumas vezes, o diagnóstico pode ser feito por um observador atento já no momento da contagem global de células na câmara de Fuchs-Rosenthal ou, posteriormente, ao exame direto. É necessário cuidado, pois alguns desses parasitas são destruídos ao se proceder à centrifugação da amostra de LCR.

REFERÊNCIAS

Abraham, R, Livramento, JA, Leite, CC, et al. Neurocysticercosis: relationship between Taenia antigen levels and MRI. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68:7–11.

Abraham, R, Pardini, AX, Vaz, AJ, Livramento, JA, Machado, LR. *Taenia* antigens detection in the cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis and its relationship with clinical activity of the disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:756–760.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Encefalopatia espongiforme transmissível: caderno técnico, 1ª edição, Brasília; 2004:118.

Almeida, CR, Ojopi, EP, Nunes, CM, et al. *Taenia solium* DNA is present in the cerebrospinal fluid from neurocysticercosis patients and can be used for diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256:307–310.

Almeida, SM, Letendre, S, Zimmerman, J, Lazzaretto, D, McCutchan, A, Ellis, R. Dynamics of monocyte chemoattractant protein type one (MCP-1) and HIV viral load in human cerebrospinal fluid and plasma. *J Neuroimmunol*. 2005; 169:144–152.

Brew, BJ, Letendre, S. Biomarkers of HIV related central nervous system disease. *Int Revi Psych*. 2008; 20:73–88.

- Bueno, EC, Vaz, AJ, Machado, LR, Livramento, JA, Mielle, SR. Specific *Taenia crassiceps* and *Taenia solium* antigenic peptides for neurocysticercosis immunodiagnosis using serum samples. *J Clin Microbiol.* 2000; 38:146–151.
- Carperter, MB. Fundamentos de neuroanatomia. *Pan-americana, São Paulo.* 1995; 15–35.
- Castellani, RJ, Colucci, M, Xie, Z, Zou, W, Li, C, Parchi, P, et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt- Jakob disease. *Neurology.* 2004; 63(1):436–442.
- Davis, JA, Costello, DJ, Venna, N. Laboratory investigation of fungal infections of the central nervous system. *Neurol India.* 2007; 55(3):233–240.
- Del Brutto, OH, Rajshekhar, V, White, AC, Jr., et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology.* 2001; 57:177–183.
- Felgenhauer, K, Beuche, W. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999.
- Ferrari, et al. Immune response and pathogenesis of neuroschistosomiasis mansonii. *Acta Trop.* 2008; 108:83–88.
- Ferrari, et al. Intrathecal cytokines in spinal cord schistosomiasis. *J Neuroimmunol.* 2006; 177:136–141.
- Fishman, R. A. Punção Lombar e Exame de Líquido cefalorraquiano. In: Roland LP, ed. *Merrit. Tratado de neurologia.* Rio de Janeiro: Décima edição, Guanabara Koogan; 2002:74–79.
- Fishman, RA. Cerebrospinal fluid. 2nd. Philadelphia: W. b. Saunders Company, 1992.
- Gitaí, LL, Jaláli, PS, Takayanagui, OM. Neurosyphilis in the age of AIDS: clinical and laboratory features. *Neurol Sci.* 2009; 30(6):465–470.
- Guia de vigilância epidemiológica e controle da mielorradiculopatia esquistossomótica. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância epidemiológica, 2006.
- Idro, R, et al. 2007. Burden, features and outcome of neurologic involvement in acute falciparum malaria in Kenyan children. *JAMA.* 2006; 297:2232–2240.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Organização. Princípios da Neurociência. Quinta Edição. Marrore, Barueri (SP), 2003.
- Lange, O. O síndrome liquórico da cisticercose encéfalo-meningéia. *Revista de Neurologia e Psiquiatria de São Paulo.* 1940; 2:35–54.
- Lipman, M, Breen, R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2006; 19:20–25.
- Livramento, et al. Síndrome do líquido cefalorraquiano na Neuroesquistossomose. *Arq Neuropsiquiatr.* 1985; 43:372–377.

- Machado, LR, Livramento, JA, Nóbrega, JPS, Gomes, HR, Spina-França, A. N. Neuroinfecção 98. São Paulo: Clínica Neurológica HCFMUSP/Academia Brasileira de Neurologia, 1998.
- Machado, LR, Livramento, JA, Spina-França, A. Exame de líquido cefalorraquidiano. In: Mutarelli EG, ed. *Manual de exames complementares em neurologia*. São Paulo: Sarvier; 2006:241–262.
- Machado, LR, Livramento, JA, Vaz, AJ, et al. IgG intrathecal synthesis and specific antibody index in patients with neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60:395–399.
- Machado, LR. The diagnosis of neurocysticercosis: a closed question? *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68:1–2.
- Magalhães-Santos, et al. Antibodies to *Schistosoma mansoni* in human cerebrospinal fluid. *Am J Trop Med Hyg*. 2003; 68:294–298.
- Marra, CM, Maxwell, CL, Smith, SL, Lukehart, SA, Rompalo, AM, Eaton, M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*. 2004; 189(3):369–376.
- Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica, 6ª edição, Brasília; 2005:816.
- Moreno-Carvalho, et al. Clinical and CSF profile for the diagnosis of spinal cord schistosomiasis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61:353–358.
- Muñoz-Almagro, C, Jordan, I, Cambra, FJ, Esteban, E, Urrea, M, Garcia-Garcia, JJ, et al. Quantitative real-time PCR in paediatric patients with herpes simplex infections of the central nervous system. *J Virol Methods*. 2008; 147:297–300.
- Puccioni-Sohler, M, Machado, LR, Canuto, R, Takayanagui, OM, de Almeida, SM, Livramento, JÁ. Coleta do líquido cefalorraquidiano, termo de consentimento livre e esclarecido e aspectos éticos em pesquisa. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2002; 60:681–684.
- Puccioni-Sohler, M, Soares, CN, Papaiz-Alvarenga, R, Castro, MJ, Faria, LC, Peralta, JM. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology*. 2009; 73(17):1413–1417.
- Puccioni-Sohler, M, Yamano, Y, Rios, M, Carvalho, SM, Vasconcelos, CC, Papais-Alvarenga, R, Jacobson, S. Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. *Neurology*. 2007; 68(3):206–213.
- Puccioni-Sohler, M. Diagnóstico de neuroinfecção com abordagem dos exames do líquido cefalorraquidiano e neuroimagem. Rio de Janeiro: Rubio, 2008.
- Read, SJ, Jeffery, KJ, Bangham, CR. Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol*. 1997; 35:691–696.
- Reiber, H, Felgenhauer, K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantification of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chem Acta*. 1987; 163:319–328.

Reiber, H, Lange, P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem*. 1991; 37:1153–1160.

Ropper, AH, Samuels, MA Adams and Victor's principles of neurology. 9th ed., New York: McGraw Hill Medical; 2009.

Satishchandra, P, Mathew, T, Gadre, G, Nagarathna, S, Chandramakhi, A, Mahadevan, A. Cryptococcal meningitis: Clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India*. 2007; 55:226–232.

Scarborough, M, Thwaites, GE. The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *Lancet Neurol*. 2008; 7(7):637–648.

Sindic, CJM, Antwerpen, MPV, Goffette, S. The intrathecal immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Méd*. 2001; 39:333–340.

Sindic, CJM, Van Antwerpen, MP, Goffette, S. Clinical relevance of polymerase chain reaction (PCR) assays and antigen-driven immunoblots for the diagnosis of neurological infectious diseases. *Brain Res Bull*. 2003; 61:299–308.

Soares, CN, Faria, LC, Peralta, JM, de Freitas, MR, Puccioni-Sohler, M. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *J Neurol Sci*. 2006 Nov 1; 249(1):19–24.

Spina-França, A, Livramento, JA, Machado, LR. Cysticercosis of the central nervous system and cerebrospinal fluid: immunodiagnosis of 1573 patients in 63 years. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993; 51:16–20.

Tantalo, L, Eaton, M, Rompalo, AM, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(7):1001–1006.

Teive, HAG, Almeida, SM, Werneck, LC. The Brazilian contribution to the study of Neurocysticercosis: Moses and Lange's role in cerebrospinal fluid diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64:534–537.

Tesser, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of spinal schistosomiasis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63:661–665.

Thwaites, GE, Tran, TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol*. 2005; 4(3):160–170.

van der Heyde, HC, et al. A unified hypothesis for the genesis of cerebral malaria: sequestration, inflammation and hemostasis leading to microcirculatory dysfunction. *Trends Parasitol*. 2006; 22:503–508.

CAPÍTULO 6

Líquido Cefalorraquidiano – Parte II

O Exame do LCR no Diagnóstico das Demências

José Antonio Livramento

A demência é definida como uma síndrome caracterizada pela presença de declínio cognitivo persistente que interfere nas atividades sociais ou profissionais do indivíduo e que independe de alterações do nível de consciência. Ela resulta sempre em comprometimento do SNC. As demências podem ser classificadas em dois grandes grupos: infecciosas ([Quadro 6.1](#)) e não infecciosas ([Quadro 6.2](#)).

Quadro 6.1 Demências infecciosas

Neurossífilis
Neurocisticercose
Complexo demência-Aids
Doença de Creutzfeldt-Jacob
Nova variante da doença de Creutzfeldt-Jacob

Quadro 6.2 Demências não infecciosas

Alzheimer
Parkinsoniana
Vascular
Corpos de Lewy
Hidrocefalia de pressão normal

O exame do LCR está indicado para todos os tipos de demência, pois todos apresentam lesão do SNC.

O exame do LCR deve sempre ser realizado de maneira completa, com medida de pressão inicial e final, exame citomorfológico abrangendo citologia global e específica, exame bioquímico com dosagens de proteínas totais, glicose, lactato, ADA, eletroforese de proteínas, exame imunológico com reações para sífilis, cisticercose e outras moléstias infecciosas, quando necessário, e exame micobacteriológico em casos de infecção.

Nas demências infecciosas devem sempre ser realizadas reações:

1. Imunológicas para sífilis, uma não treponêmica (VDRL ou reação de fixação de complemento) e uma

treponêmica (FTA-ABS, ELISA ou hemaglutinação).

2. Para cisticercose: Weinberg, imunofluorescência, hemaglutinação, ELISA e *imunoblotting*. Pelo menos duas reações devem ser realizadas.

3. Marcadores do complexo demência-AIDS: antígeno P24, carga viral, beta 2 microglobulina, neopterin, ácido quinolínico. É obrigatória a pesquisa do antígeno P24 e da carga viral.

4. Para a doença de Creutzfeldt-Jacob ou sua nova variante. Sempre deve ser realizada a pesquisa de proteína 14.3.3 (*imunoblotting*) e da proteína tau (ELISA). A proteína 14.3.3 na doença de Creutzfeldt-Jacob apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 95% quando presente no LCR. Porém falsos positivos podem ocorrer nas seguintes afecções: acidente vascular cerebral (AVC), meningoencefalite herpética, síndromes paraneoplásicas, vasculites, tumores, outros tipos de demência. A proteína tau na doença de Creutzfeldt-Jacob apresenta níveis extremamente elevados, sendo observados valores cinco vezes maiores que aqueles encontrados na doença de Alzheimer.

Nas demências não infecciosas no LCR devem sempre ser pesquisadas: proteína tau ou proteína tau fosforilada e proteína beta-amiloide (A β 42). Todas são realizadas pelo método de ELISA.

Apenas na doença de Alzheimer podemos ter um padrão característico destes marcadores no LCR, quando utilizamos a dosagem da proteína tau ou fosfotau e da A β 42. Assim, valores de tau elevados acima de 450 pg/ml, fosfotau acima de 61 pg/ml e de A β 42 diminuídos a menos de 500 pg/ml apresentam sensibilidade de 88% e especificidade de 95% no diagnóstico da doença de Alzheimer. Caso acrescentemos a dosagem sérica da apolipoproteína E (APOE 4), a sensibilidade se eleva para quase 100%. Nos outros tipos de demência não existem padrões característicos, um ou outro marcador pode estar elevado ou diminuído.

A [Tabela 6.1](#) apresenta valores de tau, fosfotau e A β 42 nos diversos tipos de demência de acordo com Blennow *et al.*

Tabela 6.1

Variação dos marcadores líquóricos nas demências não infecciosas e doença Creutzfeldt-Jacob (Blennow, 2004)

Demência tipo	Tau	Fosfotau	A β 42
Senescência Normal	< 450 pg/ml	< 61 pg/ml	> 500 pg/ml
Alzheimer	↑ Moderado	↑ Moderado	↓ Diminuído
Depressão	Normal	Normal	Normal
Parkinsoniana	Normal	Normal	Normal
Alcoolismo	Normal	Normal	Normal
Frontotemporal	Normal ou ↑	Normal ou ↓	Normal ou ↓
Corpos de Lewy	Normal ou ↑	Normal	↓ Diminuído
Vascular	Normal ou ↑	Normal	Normal ou ↓
Creutzfeldt-Jacob	↑ Intenso	↑ Aumento	Normal ou ↓

No distúrbio cognitivo leve os marcadores do LCR de demência também devem ser pesquisados. Quando alterados, apresentam o mesmo padrão da doença de Alzheimer e sugerem uma evolução mais rápida para uma demência propriamente dita.

Os biomarcadores (tau, fosfotau, A β 42 e 14.3.3) sempre devem ser pesquisados no LCR nos vários tipos de demência.

A busca de novos biomarcadores para a doença de Alzheimer leva à pesquisa de outras proteínas

por análise proteômica de outras frações proteicas e peptídeos. Encontram-se em fase de pesquisa estudos com as proteínas do citoesqueleto, as implicadas na neurotransmissão, metabolismo e detoxificação, todas estudadas no LCR.

Perspectivas de novos marcadores estão sendo estudadas em células periféricas ou não, como linfócitos, plaquetas, hemácias e fibroblastos cutâneos. Todavia, até o presente, não dispomos ainda de um marcador ideal para os vários tipos de demências não infecciosas.

Doenças Encefálicas Desmielinizantes e Exame do LCR

Carlos Senne e Sandro Matas

As doenças desmielinizantes do SNC, apesar de serem muitas vezes diferentes entre si, apresentam como característica processo inflamatório que culmina com lesão e destruição do envoltório mielínico dos axônios. Com base nesta definição as doenças desmielinizantes podem ser classificadas em:

- Esclerose múltipla (EM):
 - forma surto-remissão;
 - forma primariamente progressiva;
 - forma secundariamente progressiva;
 - forma síndrome clínica isolada (CIS);
- Neurite óptica.
- Mielite transversa.
- Neuromielite óptica ou doença de Devic (NMO).
- Encefalomielite difusa aguda (ADEM).
- Encefalite aguda e subaguda hemorrágica necrotizante.

Neste capítulo abordaremos as doenças mais comuns: EM, NMO e ADEM.

Esclerose múltipla – É uma doença inflamatória desmielinizante que ocupa a primeira causa de deficiência neurológica em adultos jovens. Apresenta três formas básicas de apresentação, sendo a forma de surto-remissão a mais comum, a qual, após alguns anos, pode seguir com lenta e progressiva evolução (progressiva secundária). Em aproximadamente 10% dos casos a EM apresenta lenta progressão desde o início, sendo denominada forma progressiva primária. O exame de LCR, de acordo com os critérios de McDonald, confirma o diagnóstico de EM quando o quadro clínico e exames de neuroimagem não são conclusivos. O LCR apresenta alteração citoproteica em um terço dos pacientes com EM. A contagem global varia de cinco a 35 células por milímetro cúbico (segundo alguns autores, até 50), sendo constituída por monócitos e linfócitos, principalmente *T helper*. Contagem superior a 35 células é incomum e indica a necessidade de investigação de outras doenças. A taxa de proteínas é habitualmente pouco elevada em até 40% dos casos, variando de 45mg/dl a 70mg/dl. Alguns autores afirmam que as alterações bioquímicas e citológicas do LCR estão relacionadas com a atividade da doença e a ausência destas alterações, com a sua cronicidade. A frequência de bandas oligoclonais (BOC) no LCR de pacientes com EM pode estar relacionada com a procedência das populações estudadas. Na Europa e nos EUA a sensibilidade e a especificidade (BOC) para o diagnóstico de EM são superiores a 90%, enquanto em populações asiáticas esta taxa está pouco acima de 60%. No Brasil, em estudo de 103 pacientes com EM, observou-se BOC em 81% dos casos, confirmando dado de estudo brasileiro prévio, em que foram verificados 85% de positividade de BOC no LCR. De fato, a frequência de BOC nos estudos brasileiros encontra-se um pouco abaixo dos níveis europeus, talvez pela alta miscigenação de nossa população. A presença de BOCs no LCR caracteriza-

se pela permanência de sua positividade independente do tempo de duração da doença e dos regimes de tratamento efetuados, tornando-se um marco indelével da doença. A presença de BOC no LCR também é fundamental na avaliação preditiva da síndrome clínica isolada (CIS), pois sua presença duplica a chance de progressão para EM, independente das alterações da ressonância magnética (RM). [Masjuan et al. \(2006\)](#) afirmam em seu estudo que a presença de BOC tem 91,4% de sensibilidade e 94,1% de especificidade na conversão de CIS para EM, superior à RM.

O diagnóstico da EM é por vezes difícil e é suportado por critérios neurológicos, de neuroimagem e critérios laboratoriais, especialmente relativos ao exame do LCR. Resumidamente, o diagnóstico baseia-se na recorrência de crises e na evolução das lesões encefálicas, analisadas por RM, demonstrando progressão da doença no tempo e no espaço. As formas clínicas variam de acordo com o aparecimento das lesões, podendo preponderar manifestações motoras, sensitivas, sensoriais, sinais e sintomas relacionados com o comprometimento do tronco encefálico, com tonteiras, diplopias, zumbidos, hipoacusia etc. Ao redor de 25% dos pacientes apresentam neurite óptica como primeira manifestação da doença.

A ressonância magnética do sistema nervoso central (SNC) é fundamental para o diagnóstico, com a qual se observam lesões desmielinizantes em regiões pericallosa, justacortical e na medula espinal, que aparecem hiperintensas em imagem ponderada em T2 e FLAIR. Como parte de critério diagnóstico de imagem, na fase aguda da doença aparecem lesões com captação de contraste correspondente a processo inflamatório agudo. Cerca de 95% dos pacientes com EM têm alteração à RM. No entanto, muitas outras doenças do SNC podem mimetizar tais lesões, tornando fundamental a avaliação clínica e laboratorial.

O exame do LCR evidencia atividade inflamatória nos processos agudos e/ou recorrentes, sendo encontrada hipercitose variável de 5 a 50 células mononucleares por mm^3 (um terço de todos os casos de EM) e discreta elevação proteica. Neste momento da doença, quando há atividade inflamatória imunomediada, há síntese intratecal de imunoglobulina de classe IgG que pode ser evidenciada no LCR por técnicas quantitativas e qualitativas.

Evidência qualitativa de produção intratecal de imunoglobulina é demonstrada pela detecção de bandas oligoclonais (BOC) no LCR que estão ausentes no soro. Podem ocorrer bandas oligoclonais por imunoglobulinas das classes IgG, IgM e, raramente, IgA. Diversas são as técnicas de detecção destas bandas, mas a pesquisa realizada por eletroforese por isofofocalização, associada à imunofixação para classe IgG, é a única técnica recomendada para detecção de BOC ([Figura 6.1](#)). A presença de bandas oligoclonais no LCR é altamente sensível para o diagnóstico de EM quando há quadro clínico e neuroimagem sugestivos, e podem ser classificadas em BOC de tipo I (ausência de bandas), tipo II (síntese intratecal de IgG), tipo III (síntese intratecal de IgG nas doenças sistêmicas), BOC tipo IV (inflamação sistêmica com padrão em espelho com o soro) e BOC V (gamopatia monoclonal). Portanto, bandas oligoclonais também podem ser observadas em LCR de pacientes com doenças inflamatórias-infecciosas do sistema nervoso central, como neurosífilis, panencefalite esclerosante subaguda, doença de Lyme, reações pós-vacinais, pós-infecciosas etc.

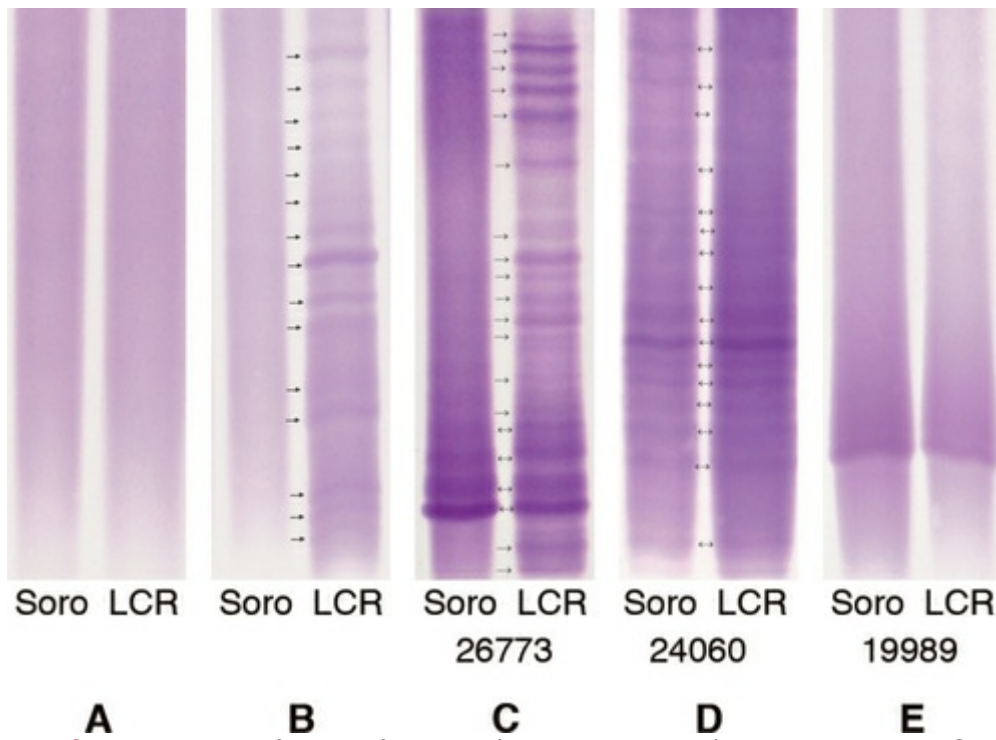


FIGURA 6.1 Perfis eletroforéticos (*Immunoblotting*) das bandas de IgG (BOC): BOC tipo I (A), BOC tipo II (B), BOC tipo III (C), BOC tipo IV (D) e BOC tipo V (E).

Neuromielite óptica (doença de Devic) – É uma doença com grave desmielinização restrita aos nervos ópticos e medula espinal. Dentro da definição da doença não deve haver comprometimento de outras áreas encefálicas por investigação clínica e por ressonância. O exame do LCR revela profundas alterações com contagem global de células de 28 a 57/mm³, podendo alcançar valores superiores a 2.000 células/mm³. A composição é linfomononuclear com presença de neutrófilos, cuja porcentagem pode variar de 5% a 94% do total de células. Há aumento da taxa de proteínas entre 290 mg/dl e 640 mg/dl durante o período da atividade da doença, com média de 33 mg/dl a 63 mg/dl nos períodos intercríticos. O índice de IgG está elevado em menos de 8% dos casos e BOCs são tipicamente ausentes na maioria dos pacientes. Estudo brasileiro demonstrou presença de LCR inflamatório em 48% das amostras de LCR de 24 pacientes com o diagnóstico de neuromielite óptica. Recentemente um biomarcador está intimamente relacionado com a doença: antiacquaporina 4 (anti-AQP4). A AQP4 é um canal de água principalmente expresso na medula e no encéfalo. A taxa LCR:soro deste marcador é de 1:500, não havendo produção intratecal desta imunoglobulina, o que torna irrelevante a dosagem deste marcador no LCR.

Encefalomielite disseminada aguda (ADEM) – Esta doença ocorre predominantemente em adultos jovens e crianças. É uma doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central muito grave, com alta taxa de mortalidade e morbidade. É monofásica e decorrente de exantemas febris, vacinação e outras manifestações pós-infecciosas. As alterações encefálicas são variáveis, sendo difusas ou multifocais, facilmente visualizadas pela ressonância magnética. O exame do LCR é alterado em 39% a 69% dos casos pediátricos e próximo a 25% em adultos. O LCR, quando alterado, mostra processo inflamatório à custa de linfócitos, monócitos e, algumas vezes, plasmócitos, não ultrapassando 400 células/mm³. Há pouca alteração bioquímica, basicamente por discreta elevação proteica, sem alteração significativa da glicorraquia. Em crianças há presença de BOC em até 30% e, em adultos, perto de 60%. Entretanto, ao contrário do que ocorre com EM, as BOCs desaparecem com a

regressão do quadro.

Exame do LCR nas Neoplasias do Sistema Nervoso Central

Carlos Senne e Sandro Matas

Neoplasias do sistema nervoso central (SNC) compreendem as de origem primária, metastáticas de tumores sólidos e as infiltrações de neoplasias hematológicas. Existem mais de 100 tipos de neoplasias primárias do sistema nervoso central e a maioria das neoplasias sistêmicas malignas pode invadir o sistema nervoso central por continuidade, por contiguidade e por via hematogênica. As neoplasias primárias do SNC são raras, perfazendo ao redor de 3,9% de todas as mortes por cânceres em adultos no Brasil no período compreendido entre 1998 a 2007. Já em crianças, neoplasia primária do SNC é a segunda maior, perdendo apenas para as leucemias. Os tipos mais comuns são:

- Astrocitomas – Graus I-IV
- Meduloblastomas
- Ependimomas
- Meningiomas
- Adenomas Pituitários
- Outros: craniofaringeomas, germinomas, linfoma primário do SNC, etc.

A apresentação clínica é variável com a localização do tumor, podendo haver manifestações na forma de déficits neurológicos focais, ou apenas manifestação clínica de hipertensão intracraniana com cefaleia, náuseas, vômitos e papiledema. Os exames de neuroimagem são indispensáveis no diagnóstico de lesões expansivas do SNC e podem caracterizar a neoplasia primária em relação à captação de contraste, localização, presença de necroses e hemorragias intratumorais, avaliando o nível de hipertensão intracraniana e possível herniação encefálica. Em termos gerais, 70% das neoplasias primárias do SNC em adultos são supratentoriais. Em contrapartida, em crianças, 70% são em fossa posterior. Dentro das neoplasias primárias devemos citar os linfomas primários do SNC que, em pacientes com AIDS, estão intimamente relacionados à infecção pelo *Epstein barr vírus* (EBV). Nestes pacientes existem inúmeras situações que promovem processo expansivo intracraniano que necessitam ser diferenciados, pois estão relacionados com condutas terapêuticas diversas. Mais de 30% dos pacientes com cânceres sistêmicos terão envolvimento do SNC. Das doenças que mais invadem o SNC temos, em sequência, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer gástrico, melanomas e, em metástases raquimedulares, câncer de próstata e bexiga. Metástases parenquimatosas são duas vezes mais frequentes que as infiltrações leptomeníngeas e as alterações clínicas, assim como nos tumores primários, ocorrem por déficits focais ou por hipertensão intracraniana. As alterações no LCR são mínimas, restringindo-se a pressão inicial elevada à punção lombar e aumento da taxa de proteínas. Já a infiltração leptomeníngea, apesar de menos frequente, ocorre em 8% das neoplasias sólidas sistêmicas, 15% das neoplasias hematológicas, 7% a 66% das neoplasias primárias (variação dependente do tipo de neoplasia). O LCR nestes casos traz enormes contribuições:

Manometria – HIC mesmo na ausência de massa encefálica à CT ou RM de encéfalo.

Citologia – Pesquisa de Células Neoplásicas. Em até 30% dos casos não há célula neoplásica no esfregaço no primeiro exame citológico. A positividade aumenta em até 80% na segunda punção, sendo importante fazer coletas repetidas frente à forte suspeita de infiltração.

A citologia representa passo indispensável na investigação neoplásica. Observamos frequentemente: hipercitose de > 3 a 1.000 células/mm³ na contagem global. O preparo das lâminas deve ser realizado

em citocentrífuga, independente do número global de células, sendo duas lâminas com corante hematológico (Leishmann) e duas lâminas, sem coloração, para serem encaminhadas para imunocitoquímica. A análise citomorfológica, operador dependente, é melhor avaliada na presença de dupla observação. Nesta análise procura-se características anaplásicas nas células que compreendem morfologia bizarra, células gigantes (desproporcionais), presença de inúmeros vacúolos e núcleos em uma mesma célula; fenômenos de canibalismo, agrupamentos em blocos teciduais, hipercromasia citoplasmática, alteração da correlação núcleocitoplasmática, desorganização nuclear com cromatina frouxa, presença de nucléolos, mitoses atípicas ([Figura 6.2](#)).

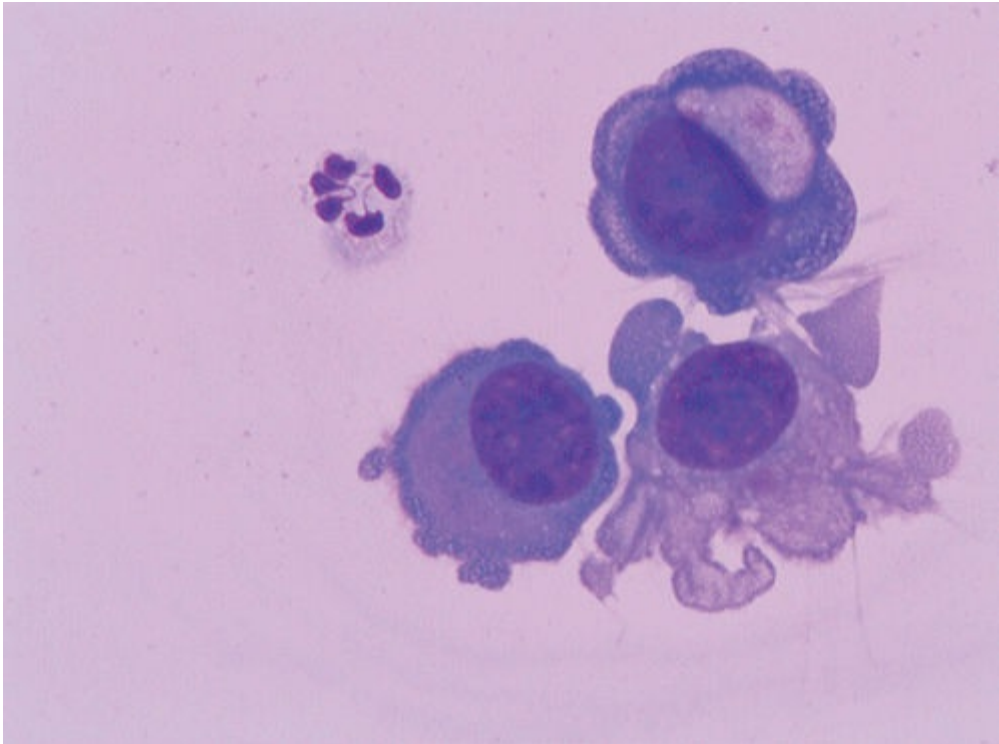


FIGURA 6.2 Tumor de mama, adenocarcinoma de mama com infiltração neoplásica do sistema nervoso central (83%).

Atualmente existem inúmeros marcadores tumorais solúveis que podem ser identificados em amostras de LCR ([Tabela 6.2](#)).

Tabela 6.2

Marcadores tumorais detectáveis em amostras de LCR e respectivas neoplasias

Marcador Neoplásico	Neoplasias correlacionadas
CEA	Adenocarcinoma
PSA	Adenocarcinoma de próstata
ENE	Tumor de pequenas células, craniofaringeoma, Meduloblastoma
b Microglobulinas	Leucemias e Linfoma não Hodgkin
b HCG	Digerminomas do SNC, metástase de coriocarcinoma
Alfa-fetoproteína	Digerminomas do SNC, neoplasia gastrointestinal
CA 19-9	Câncer pancreático e do sistema biliar
Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	Gliomas
S-100	Gliomas, meduloblastoma, melanoma

Bioquímica – Hipoglicorraquia, elevação proteica e de lactato são importantes sinais de infiltração do

ESA.

Algumas neoplasias frequentes:

Tumores primários

Ependimoma – 8% das neoplasias encefálicas na infância. Pela própria localização e por sua característica, este tumor frequentemente esfolia para o LCR, sendo observado em citológicos preparados com corantes hematológicos. Algumas vezes sua identificação morfológica pode ser confundida com células do plexo coroide ou mesmo com células ependimárias normais. Sua diferenciação se faz pelas características anaplásicas, grandes variações de tamanho, muitas vezes não guardando relação com suas características histopatológicas. Por vezes, as células descamam em blocos lembrando tecido epitelial, porém com presença de mitoses típicas e atípicas, alteração núcleo-citoplasmática, hipercromasia de citoplasma, presença de nucléolo.

Meduloblastoma – Tumor embrionário caracteristicamente de fossa posterior e em crianças, tem como comportamento maligno a implantação metastática nas leptomeninges. Perfaz 25% das neoplasias encefálicas infantis e, mesmo quando a cirurgia consegue extirpação completa do tumor, há necessidade de investigação de implante metastático meníngeo, através de exames de neuroimagem e pesquisa de células neoplásicas no sedimento do LCR. As células possuem características próprias, sendo arredondadas, com formas variadas, núcleos com cromatina frouxa, presença de nucléolos e citoplasma basofílico. Raramente encontram-se inclusões ou vacúolos citoplasmáticos. Muitas vezes as células aparecem em grupamentos, blocos teciduais e assumindo morfologia trapezoidal. O núcleo chama atenção, pois frequentemente ocupa toda a célula.

Glioblastoma multiforme – Tumor astrocítico maligno, classificado como tumor neuroepitelial, é dos tumores primários um dos mais facilmente identificados no preparado citológico nos casos de metástase meníngea. As células quando presentes no preparado citológico apresentam grande polimorfismo tanto citoplasmático como nuclear, sendo difícil caracterizar um padrão de comportamento morfológico. Mesmo assim podemos observar grande alteração núcleo-citoplasmática, hipercromasia de núcleo e citoplasma, formas nucleares bizarras, presença de mitoses atípicas e bizarras, tendência a aparecer em grupamentos celulares compactos, meganúcleolos e nucléolos múltiplos. Algumas vezes a membrana citoplasmática malformada apresenta projeções lembrando um frangeamento anormal. É comum a infiltração neoplásica ser acompanhada de células inflamatórias, assim como macrófagos com hemossiderina. Tal processo inflamatório decorre de necrose e hemorragia que frequentemente ocorre neste tipo de tumor.

Tumores metastáticos – Os tumores sólidos que invadem o SNC podem-se manifestar de duas formas predominantes, a infiltrativa de meninge e as metástases parenquimatosas. Nesta última forma de apresentação, o LCR pode ser normal ou, dependendo do volume da metástase, apresentar elevação proteica como único sinal. Obviamente, sempre que há suspeita de processo expansivo intracraniano a punção lombar deve ser sempre precedida de exame de imagem para assegurarmos que a punção não apresente risco de hérnia cerebral (transtentorial, transforaminal e de linha média), o que pode determinar sérias consequências, inclusive óbito do paciente.

Câncer de pulmão – Do mesmo modo como ocorre na neoplasia de mama, a infiltração meníngea pode ser representada apenas por hipercitose inespecífica, associada a aumento do teor proteico do LCR. Dependendo da linhagem tumoral, as células encontradas no esfregaço podem apresentar características peculiares. Em adenocarcinomas as células podem aparecer agrupadas, formando ácinos, algumas vezes há grandes vacúolos citoplasmáticos e outras características do tumor de mama. Em carcinoma espinocelular, a infiltração pode apresentar células agrupadas lembrando tecido epitelial. Porém, em todas as apresentações citológicas, há acentuadas características neoplásicas.

Tumor de mama – Em cerca de 20% dos casos de infiltração meníngea há hipercitose inespecífica, muitas vezes composta por polimorfonucleares e células linfomonocitárias. Quando há suspeita inequívoca desta infiltração, através de exame de imagens, amostras repetidas deverão ser coletadas para análise cuidadosa, pois há aumento da positividade quando grandes amostras de LCR são analisadas. Em geral, quando presentes, as células não geram dúvidas quanto ao diagnóstico, pois apresentam formas bizarras, grande volume, figuras de mitose atípica, células bi- ou tri-nucleadas, presença de grandes vacúolos, hipercromasia e malformações do citoplasma. É comum encontrar acentuada hipoglicorraquia nas infiltrações, sendo um bom indicador, apesar de inespecífico ([Figura 6.2](#))

Linfomas não Hodgkin – Atualmente todo paciente que apresenta linfoma não Hodgkin é submetido à punção liquórica para pesquisa de infiltração. Tal conduta se fundamenta na alta frequência de infiltração assintomática e na baixa penetração dos quimioterápicos na barreira hematoencefálica e hematoliquórica. Após esta análise, diferentes protocolos de quimioterapias serão seguidos dependentes da presença ou não de infiltração. A análise morfológica mostra células que lembram a origem hemocitopoiética, porém com grande pleomorfismo celular caracterizado por células multinucleadas, hipercromasia de citoplasma, núcleo com cromatina frouxa e presença de macronúcleolos.

Leucemias – As leucemias linfocíticas agudas por linfócitos T são as que mais infiltram o espaço subaracnóideo. Esta infiltração vem tornando-se menos frequente em decorrência dos modernos protocolos de tratamento quimioterápico com drogas modernas e mais eficazes, porém alguns protocolos mantêm a quimioterapia intratecal preventiva. Em geral, a infiltração do sistema nervoso central, denominada de meningopatia leucêmica, manifesta-se por cefaleia constante, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, por comprometimento de nervos cranianos. As alterações do LCR ocorrem principalmente na análise diferencial, em que podemos encontrar desde poucos elementos blásticos, com número total de células dentro dos valores normais, até verdadeiras meningites com mais de 1.000 células blastomatosas por mm^3 . Alterações bioquímicas são discretas, com elevação da taxa de proteínas e diminuição da taxa de glicose. A análise de marcadores tumorais por citometria de fluxo é um importante recurso auxiliar no diagnóstico da infiltração.

As leucemias mielóides têm baixa taxa de infiltração no espaço subaracnóideo, sendo identificadas pela presença de blastos na análise citológica diferencial, cuja morfologia é muito característica, e também por citometria de fluxo. Os pacientes mais suscetíveis de apresentar infiltração são os que apresentam contagem de leucócitos superior a $50.000/\text{mm}^3$ associado à plaquetopenia acentuada. Nestes casos, as punções lombares diagnósticas devem ser realizadas sob sedação e por médicos experientes para evitar, tanto quanto possível, punções traumáticas as quais possibilitariam implante de blastos no espaço subaracnóideo raquiano, provindos do sangue periférico, aumentando a chance de desenvolver neuroleucemias ([Figura 6.3](#)).

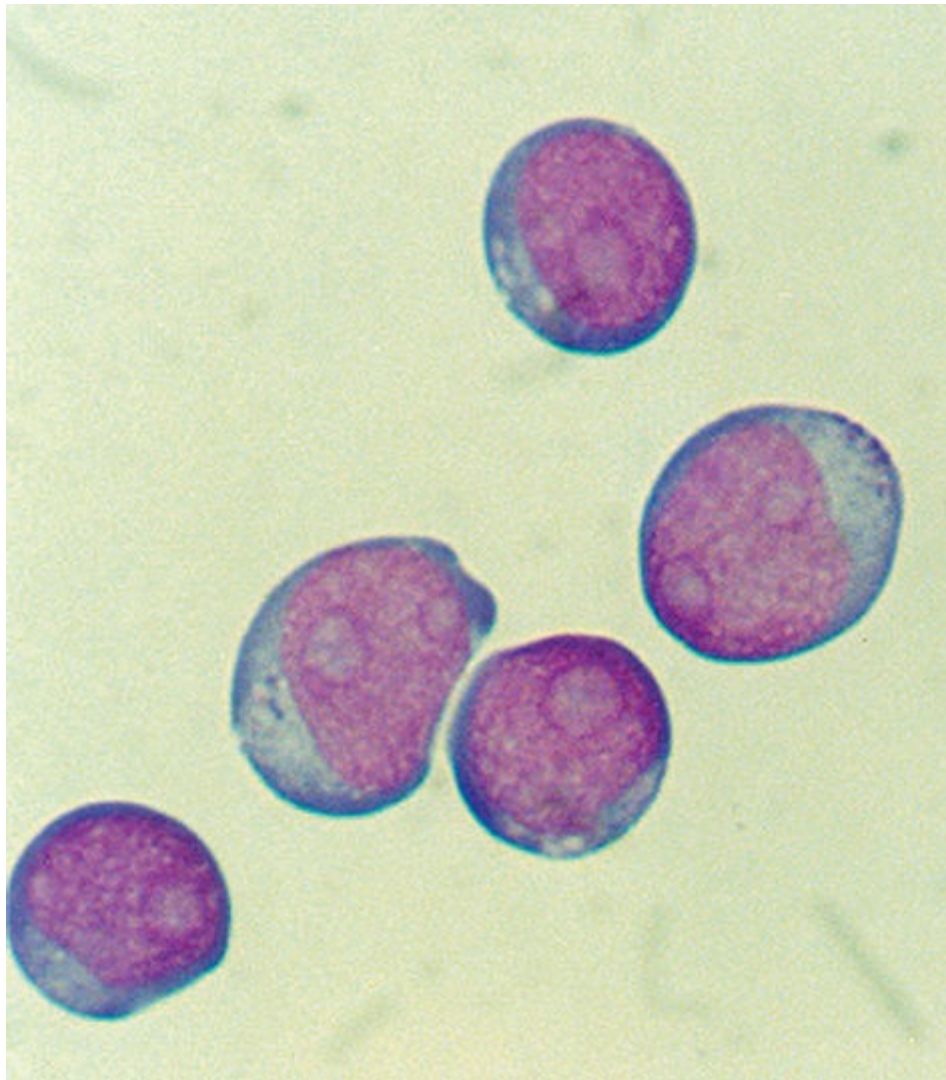


FIGURA 6.3 Leucemia mieloide aguda com infiltração do ESA.

REFERÊNCIAS

- Blakeley, J, Laterra, JJ. Neoplastic and Paraneoplastic Disorders. In: Irani David N, ed. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*. Philadelphia: Saunders – Elsevier; 2009:233–247.
- Blennow, K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer’s disease. *Neuro Rx*. 2004; 2:605–613.
- Calabresi, P. A., Cortese, I. Inflammatory and Demyelinating Disorders. In: Irani David N, ed. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*. Philadelphia: Ed. Saunders Elsevier Inc.; 2009:209–223.
- Cortese, I, Calabresi, PA. Inflammatory and Demyelinating Disorders. In: Irani ND, ed. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*. Philadelphia: Sauders Elsevier; 2009:209–223.
- Fishman, RA. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System, Second ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992.
- Fredrikson, S. Clinical Usefulness of Cerebrospinal Fluid Evaluation. *The International MS Journal*. 2009; 17:24–27.

- Freedman, M S, Thompson, EJ, Deisenhammer, F, Giovannoni, G, Grimsley, G, Keir, G, Öhman, S, Racke, MK, Sharief, M, Sindic, CJM, Sellebjerg, F, Tourtellotte, WW. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis – A Consensus Statement. *Arch Neurol*. 2005; 62:865–870.
- Freedman, MS, Thompson, JE, Deisenhammer, F, Giovannoni, G, Grimsley, G, Keir, G, Öhman, S, Racke, MK, Sharief, M, Sindic, CJM, Sellebjerg, F, Tourtellotte, WW, Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62:865–870
- Gabelle, A, Roche, S, Lehmann, S. Les marqueurs biologiques protéiques du liquide céphalorachidien: caractéristiques et implications cliniques dans les démences. *Rev Neurol*. 2009; 165:212–222.
- Graber, JG, Levy, M, Kerr, D, Wade, WF, Review: Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation* 2008; 5:1–22. Artigo avalível em www.jneuroinflammation.com/content/5/1/22
- Irani, NDCerebrospinal Fluid in Clinical Practice. Philadelphia: Ed. Sauders Elsevier, 2009.
- Kjeldsberg, C, Knight, J. Body Fluids. Laboratory Examination of Cerebrospinal, Seminal, Serous & Sinovial Fluids. Chicago: American Society of Clinclal Pathologists, 1993; 65–157.
- Kömel, H W. Atlas of Cerebrospinal Fluid Cells. Berlin: Springer-Verlag, 1976; 124.
- Lalive, PH. Auto antibodies in inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2008; 138(47–48):692–707.
- Machado, LR, Livramento, JA, Spina-França, A. Exame de líquido cefalorraquidiano. In: Mutarelli EG, ed. *Manual de exames complementares em neurologia*. São Paulo: Sarvier; 2006:241–262.
- Magaplate-Armand, C, Desbene, C, Pillot, T, Olivier, JL. Diagnostic biologique de la maladie d 'Alzheimer: avancées, limites et perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2009; 165:511–520.
- Mallam, E, Scolding, N. The Diagnosis of MS. *The International MS Journal*. 2009; 16:19–25.
- Masjuan, J, Alvarez-Cermero, JC, Garcia-Barragan, N, et al. Clinically isolated syndrome, a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*. 2006; 66:576–579.
- Murthy, JM. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurology India*. 2002; 50(3):238–243.
- Nitrini, R, Caramelli, P. Demências. In: Nitrini R, Bacheschi LA, eds. *A Neurologia que todo médico deve saber*. Rio de Janeiro: Atheneo; 2003:323–334.
- Oehmichen, M. Cerebrospinal Fluid Cytology. An introduction and atlas. Philadelphia: WB Saunders Company, 1976; 207.
- Olsson, T, Link, H, Muller, R. Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis: relation to clinical parameters: disability, duration and age of onset. *J Neurol Sci*. 1976; 27:233–245.

Olsson, T. Cerebrospinal Fluid. *Ann Neurol*. 1994; 36:S100–S102.

Osborn, AG, Blaser, SI, Salzman, KL– Série Radiologia Clínica Encéfalo: Os 100 principais diagnósticos. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

Papais-Alvarenga, RM, Miranda-Santos, CM, Puccioni-Sohler, M, de Almeida, AM, Oliveira, S, Basilio De Oliveira, CA, Alvarenga, H, Poser, CM. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(4):429–435. [Oct].

Puccioni-Sohler, M, Passeri, F, Oliveira, C, Brandão, CO, Papaiz-Alvarenga, R. Multiple sclerosis in Brazil. *Analysis of cerebrospinal fluid by standard methods. Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57(4):927–931. [Dec].

Puccioni-Sohler, M, Passeri, F, Oliveira, C, Brandão, CO, Papaiz-Alvarenga, R. Multiple sclerosis in Brazil. *Analysis of cerebrospinal fluid by standard methods. Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57(4):927–931. [Dec].

Senne, C, Gomed, HR, Puccioni, Sohler M. O exame do Líquido Cefalorraqueano. In: Tilbery Charles Peter, ed. *Esclerose Múltipla no Brasil. Aspectos Clínicos e Terapêuticos*. São Paulo: Ed. Atheneu; 2005:117–128.

Shams, PN, Plant, GT. Optic Neuritis: A Review. *The International MS Journal*. 2009; 16:82–89.

Tintore, M, Rovira, A, Rio, J. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 70:1079–1083.

Van Der Vlies, AE, Verwey, NA, Bouwman, FH, et al. CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009; 72:1056–1061.

Wekerle, H, Lassmann, H, The immunology of inflammatory demyelinating disease Confavreux, C, Lassmann, H, McDonald, I, Miller, D, Noseworthy, J, Smith, K, Wekerle, H, eds. 4th Edition. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, London, 2006.:547–555.

Wyngaerd, AV, Vanmechelen, E The changing face of dementia. Belgium: Innogenetics, 2006.

CAPÍTULO 7

Eletroencefalografia

Ana Chrystina de Souza Crippa, Cláudia Junqueira Domingos e Luciano de Paola

Hans Berger (1873-1941), neuropsiquiatra alemão, foi o primeiro a registrar a atividade elétrica cerebral em humanos. Entre 1902 e 1910, ele estudou a atividade elétrica em animais de várias espécies, sobretudo cães, com resultados decepcionantes. Em 1920, Berger tentou registrar oscilações de potencial elétrico do sistema nervoso central (SNC) humano usando um dos primeiros aparelhos eletrônicos construídos pela Siemens. O primeiro indivíduo escolhido para isso foi um jovem de 17 anos com tumor cerebral submetido à cirurgia. Durante o ano de 1924 Berger registrou os eletro-oscilogramas desse paciente por meio de eletrodos aplicados sobre o córtex, pela abertura óssea na caixa craniana resultante de dois procedimentos cirúrgicos. O dia 6 de julho de 1924 ficou marcado na história como o início da eletroencefalografia (EEG) em humanos.

O primeiro registro no papel foi em 1929 e durou entre 1 e 3 minutos. Entre 1929 e 1930, Berger relatou padrões normativos para as frequências “alfa” e “beta” e sua variabilidade a partir de determinadas situações ambientais, com base na análise de 1.133 registros obtidos de 76 indivíduos (Collura, 1993; Goldensohn, 1997; Niedermeyer, 1999).

Os focos de atividade lenta, correlacionados com lesão estrutural, foram mérito de Grey Walter, na Inglaterra. Gibbs, Jasper e Lennox, na década de 1940, começaram a explorar a EEG do ponto de vista clínico, já que Berger estava preocupado em definir os ritmos normais e, muitas vezes, interpretava os paroxismos como se fossem artefatos. Os primeiros paroxismos epileptiformes registrados foram os complexos ponta-onda de 3 Hz descritos por Erna e Frederick Gibbs, e, mais tarde, os padrões interictais em pacientes com epilepsia do lobo temporal. Esta foi uma década de definição da maior utilidade da EEG, a sua indicação na epilepsia. Wilder Penfield, da Universidade McGill, em Montreal, a partir de 1950, estudou de forma mais sistemática o registro EEG e introduziu a eletrocorticografia e o mapeamento da função do córtex humano. O interesse na EEG aumentou consideravelmente a partir de 1980, devido à preocupação em analisar as zonas de início ictal em candidatos a cirurgia de epilepsia.

O processamento digital dos sinais de EEG permitiu inúmeras melhorias, entre elas um número maior de canais, a análise quantitativa da atividade cerebral e maior flexibilidade no registro e na revisão dos exames. O futuro da EEG para aplicações clínicas reside na integração dos métodos de imagem, como a ressonância magnética (RM), com métodos funcionais como a eletroencefalografia e a magnetoencefalografia, que é capaz de registrar mudanças extremamente pequenas nos campos magnéticos. Composto de uma bobina elétrica imersa em hélio líquido, chamada SQUID (*superconducting quantum interference device*), permite a obtenção de um registro sobreposto à imagem anatômica gerada pela RM, resultando em definição anatomofuncional e ampliando, ainda mais, o campo de indicações da EEG (Ferreira, 2010).

ORIGEM DAS ONDAS CEREBRAIS

Os íons sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{++}), cloretos (Cl^-) e orgânicos são essenciais na atividade elétrica dos neurônios. A membrana neuronal separa o meio intracelular do extracelular e é composta por uma dupla camada lipídica contendo canais iônicos. Na célula em repouso a distribuição destes íons é desigual dentro e fora da célula, predominando cargas positivas fora da célula e negativas dentro dela, estando a membrana da célula polarizada. Esta diferença de carga elétrica entre os meios intra e extracelular é chamada diferença de potencial ou potencial de membrana em repouso. A alteração do potencial de membrana que ocorre ao longo dos axônios gera o potencial de ação. Após um estímulo suficiente para atingir o limiar para despolarização, há súbita abertura dos canais de sódio, acarretando diminuição negativa do potencial de membrana. A chegada dos potenciais de ação na terminação pré-sináptica causa a liberação de neurotransmissores nas fendas sinápticas. Estas substâncias se ligam a receptores específicos na célula alvo e geram alterações em seu potencial de membrana, potenciais sinápticos. Os neurotransmissores podem transmitir informações inibindo ou excitando os neurônios. Quando excitam as células-alvo, geram os potenciais excitatórios pós-sinápticos. E, em contrapartida, se inibem as células-alvo, geram os potenciais inibitórios pós-sinápticos. Cada neurônio recebe um conjunto de sinais excitatórios e inibitórios, cuja soma determina um sinal final. Os sinais registrados pela EEG representam a expressão gráfica da movimentação dos íons através da membrana, potencial de membrana e células do córtex cerebral ([Kandel, 1997](#)).

EEG: O MÉTODO E A TÉCNICA

Sistema Internacional 10-20

O Sistema Internacional 10-20 é um método de colocação de eletrodos padronizado para permitir a cobertura de todas as áreas do escalpo, independente do formato ou do tamanho da cabeça ([Figura 7.1](#)). O termo 10-20 faz referência a 10 e 20% da distância total entre pontos referenciais do crânio: *nasion*, *inion* e pré-auricular. A correta colocação dos eletrodos é essencial, pois um erro poderá documentar assimetrias de ritmos e amplitudes entre os hemisférios cerebrais e, consequentemente, interpretação errônea do traçado. Os eletrodos com números ímpares fazem referência ao lado esquerdo do encéfalo e os números pares, ao direito. Eletrodos situados na linha média recebem a denominação “Z” (zero). Além de um número, cada eletrodo recebe uma letra correspondente à área anatômica subjacente. Eletrodo Fp = frontopolar; F = frontal; T = temporal; C = central; P = parietal, O = occipital e A = auricular. A exceção é feita aos eletrodos F7 e F8, os quais se referem às regiões temporal anterior esquerda e direita, respectivamente ([Binnie, 1982](#)).

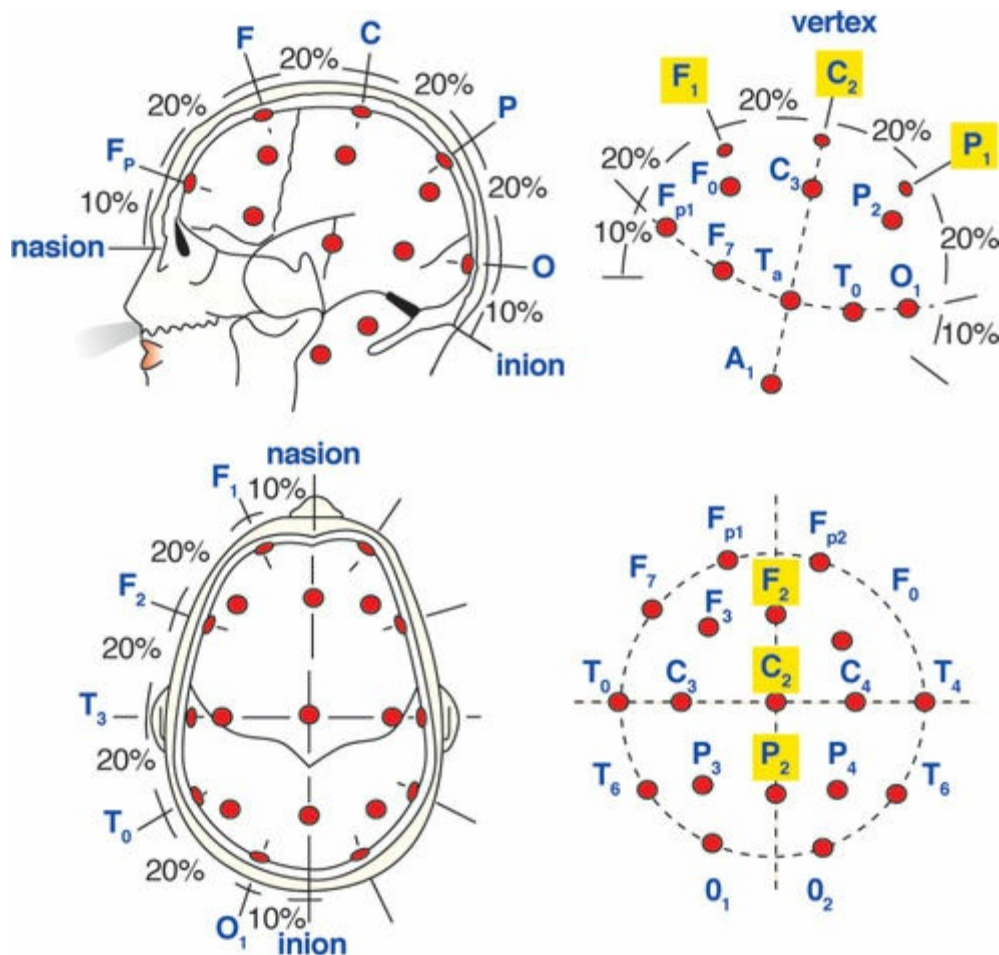


FIGURA 7.1 Sistema Internacional 10-20.

Derivação

É a combinação de um par de eletrodos ligado a um único canal no amplificador. A diferença de potencial entre dois eletrodos é registrada como uma linha do traçado. Um aparelho de EEG pode ter várias derivações (Binnie, 1982).

Montagem

É a combinação de determinado número de derivações que deve obedecer a um padrão lógico, simples e fácil de ser interpretado. O objetivo de uma montagem consiste na comparação de áreas cerebrais. As montagens podem ser referenciais ou bipolares. Nas montagens referenciais, cada eletrodo é comparado com uma referência, sendo esta um eletrodo do escalpo ou um eletrodo sem atividade elétrica cerebral, como, por exemplo, a região retroauricular. As montagens bipolares registram a diferença de potencial entre eletrodos diferentes. Os eletrodos devem estar dispostos de maneira sequencial e de forma longitudinal ou transversa (ACNSa, 2006; ACNSb).

INTERPRETAÇÃO BÁSICA: OS RITMOS NORMAIS

As regiões do cérebro produzem ondas elétricas de aspecto diferente dependendo da região estudada. As ondas da EEG são classificadas de acordo com a frequência, amplitude, forma e localização. Assim, quando se observa um registro eletroencefalográfico, nota-se que as ondas têm frequências e

amplitudes diferentes, variando conforme as regiões, principalmente, anteriores e posteriores. Outras variáveis são idade do paciente, método de ativação, como sono e hiperventilação voluntária, e nível de consciência.

Quanto à frequência das ondas, elas são classificadas de acordo com o número de ciclos por segundo ou Hertz (Hz), sendo a frequência das ondas alfa de 8 a 13 Hz, das beta acima de 13 Hz, das teta entre 4 a 7 Hz e das delta abaixo de 3,5 Hz.

O ritmo alfa, cuja frequência varia de 8 a 13 Hz, aparece nas áreas cerebrais posteriores de indivíduos normais após os 3 anos de idade, e é mais proeminente quando o indivíduo permanece relaxado e de olhos fechados (Figura 7.2). A amplitude do ritmo alfa se reduz com a abertura palpebral. Pacientes muito relaxados apresentam ritmo alfa em praticamente todas as regiões cerebrais, até mesmo nas áreas frontais, porém o mais comum é observá-lo nas áreas posteriores ao vértex.

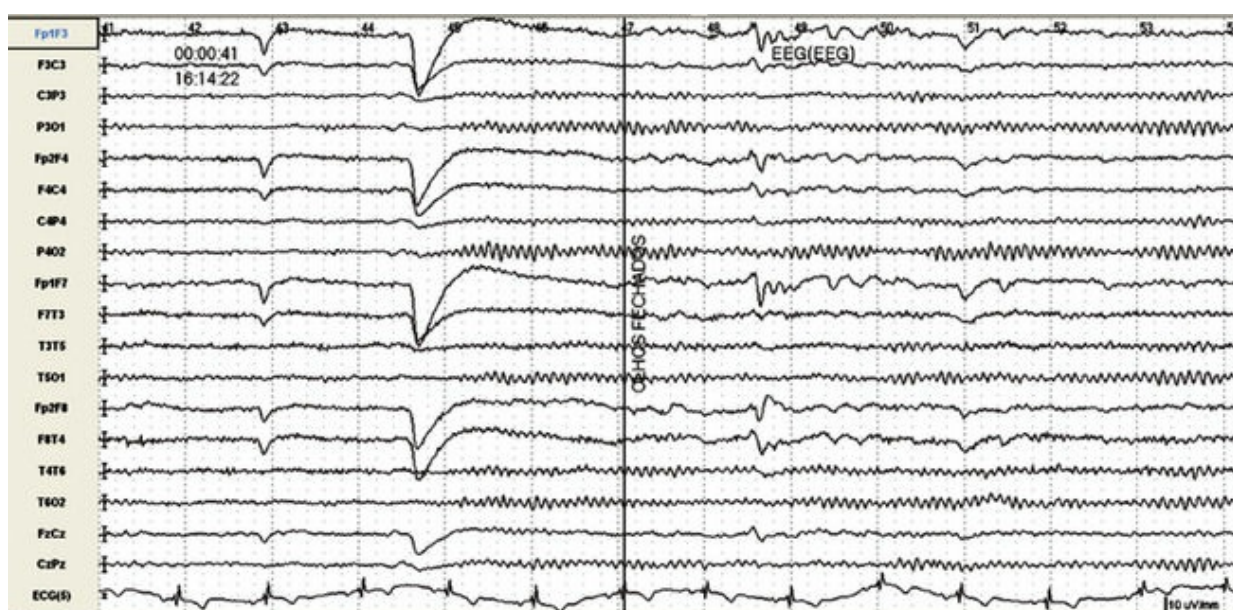


FIGURA 7.2 Atividade de fundo normal. Idade: 33 anos. Vigília. Observe o aparecimento do ritmo alfa após o fechamento ocular.

Abertura dos olhos, influxo de luz e atividade mental são estímulos que bloqueiam ou, pelo menos, atenuam a atividade alfa. É interessante observar que, se o indivíduo apresenta bloqueio alfa com a abertura dos olhos, mas continua olhando para um ponto fixo por algum tempo, a atividade alfa retorna com os olhos abertos. Desviando o olhar para algum ponto que lhe chame a atenção, o bloqueio alfa retorna.

O ritmo beta, com frequência de 13 ou mais Hz, aparece em regiões anteriores da cabeça, sendo usualmente de baixa amplitude. O predomínio desse ritmo está comumente associado ao uso de medicações como benzodiazepínicos e barbitúricos. Durante o registro em indivíduos ansiosos, o ritmo beta pode aparecer em todas as áreas cerebrais, mascarando o ritmo alfa na região posterior e não constituindo uma anormalidade.

O ritmo teta tem uma frequência de 4 a 7 Hz e apresenta-se fisiologicamente durante a sonolência/sono e também nas regiões posteriores das crianças até os 3 anos. Surtos de ondas teta podem ocorrer também na hiperpneia e em estado de sonolência e sono. Quando presente em adultos durante a vigília, é considerado uma anormalidade.

O ritmo delta tem uma frequência menor de 3,5 Hz, sendo geralmente de grande amplitude e ocorrendo durante o sono. Quando surge na vigília ou com projeção localizada, é indicativo de

anormalidade. Atividade delta em surtos, desorganizando o traçado de base, pode ser observada em diversas patologias inflamatórias e infecciosas e em intoxicações por drogas.

MÉTODOS DE ATIVAÇÃO

Hiperventilação

Este método consiste em solicitar ao paciente que realize inspirações/expirações profundas e repetitivas por um período de 3 a 5 minutos. Nos indivíduos jovens ou na hipoglicemia, a hiperventilação pode acarretar um aumento das ondas com frequências teta e delta, de elevada amplitude, geralmente difusas, as quais desaparecem até 1 minuto após o término da hiperventilação. Esta é uma resposta fisiológica do SNC à variação de CO_2 . A resposta anormal pode revelar alentecimentos focais ou prolongados, ou mesmo o aparecimento de atividade epileptiforme. A hiperventilação está contraindicada a pacientes com pneumopatias ou cardiopatias graves, malformações vasculares cerebrais, doenças cerebrovasculares instáveis e hipertensão arterial não controlada (Hughes, 1962; Kellaway, 1979) (Figura 7.3).

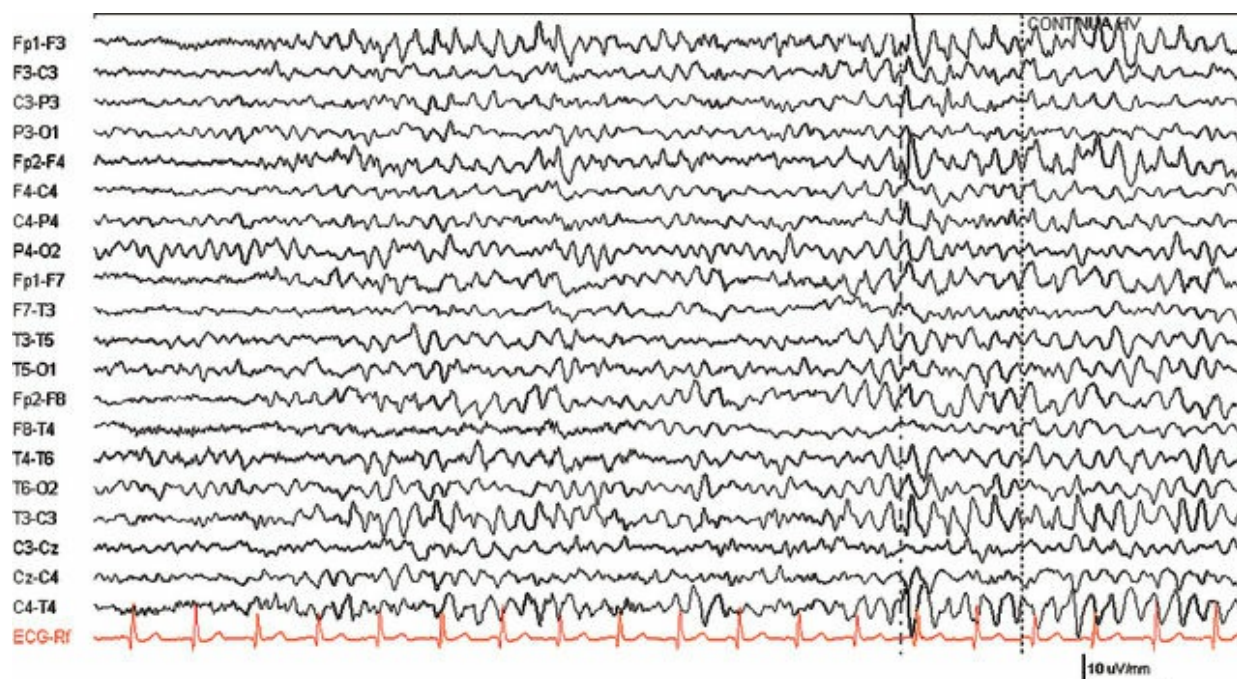


FIGURA 7.3 Hiperventilação voluntária. Idade: 12 anos. Vigília. Observe o alentecimento difuso da atividade de fundo durante a manobra de ativação.

Fotoestimulação intermitente

É o registro eletroencefalográfico concomitante a *flashes* de luz com frequências de 1 a 60 Hz de intensidade constante por períodos de 10 ou mais segundos. Os principais achados são: a) *driving* ou arrasto, uma resposta fisiológica observada em um terço dos pacientes nas regiões posteriores, podendo ser harmônica, supra-harmônica (dobro, triplo) ou sub-harmônica (metade, um quarto); b) resposta fotoparoxística, com a ocorrência de pontas e ponta-onda generalizadas; c) resposta fotoconvulsiva, em que, associada à atividade gráfica, há manifestação clínica concomitante, em geral determinada por mioclonias ou mesmo movimentos tônico-clônicos (Hughes, 1960) (Figura 7.4).

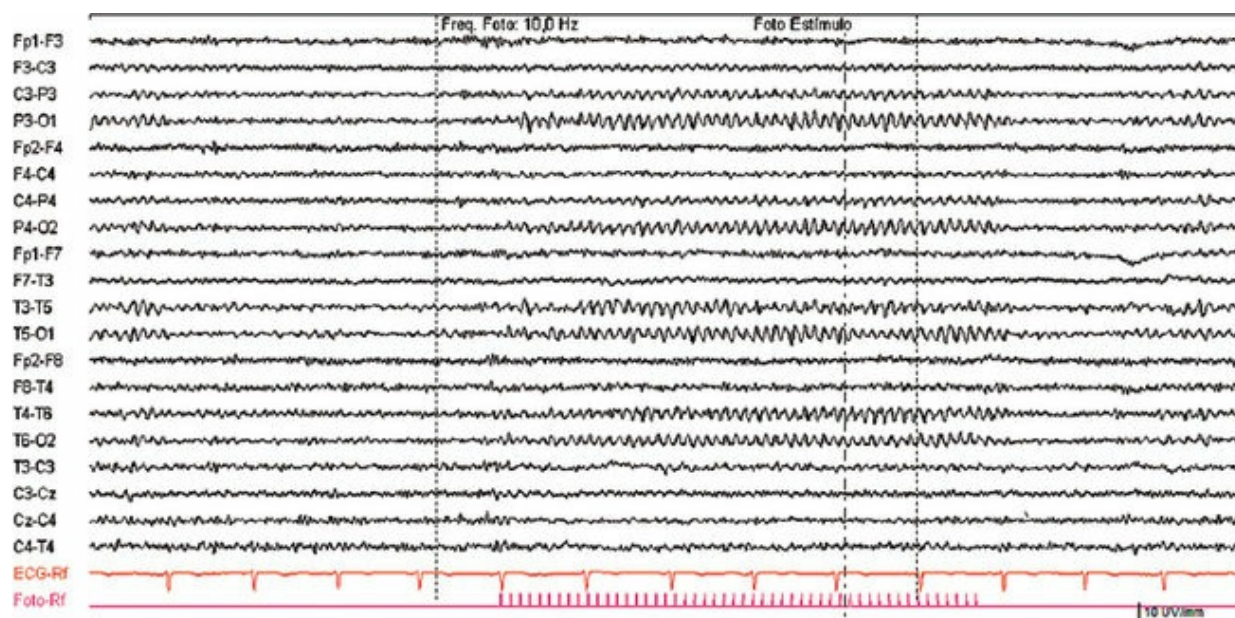


FIGURA 7.4 Fotoestimulação intermitente. Idade: 44 anos. Vigília. Observe, nas regiões posteriores, atividade rítmica monomórfica na mesma frequência do fotoestímulo (resposta de arrasto).

Sono e privação de sono

Ativam o aparecimento de atividade epileptiforme em 80% dos pacientes com epilepsia e revelam anormalidades ausentes no traçado obtido exclusivamente em vigília. Nas EEGs de rotina, observam-se normalmente a transição entre vigília e sono, sonolência e parte do estágio N2 do sono. É desejável que a EEG seja realizada sob sono espontâneo, mas é aceitável a indução medicamentosa do sono, usualmente com hidrato de cloral. A privação do sono pode facilitar o aparecimento de descargas epileptiformes.

O sono fisiológico é classificado em REM e não REM, conforme a presença ou não dos ritmos rápidos dos olhos (*rapid eyes movement* [REM]). O sono não REM é dividido em três estágios, conforme o seu aprofundamento progressivo, mantendo respiração e frequência cardíaca regulares, tônus muscular preservado e ausência de movimentos oculares (AASM, 2007). Elementos gráficos fisiológicos do sono (como fusos e ondas de vértex) são observados principalmente nos dois primeiros estágios do sono.

Estágio 1 (N1): sonolência

O ritmo alfa posterior desaparece progressivamente, ocorrem movimentos fásicos dos olhos e há o aparecimento de ondas na banda de frequência teta de forma difusa (Figura 7.5). Na sonolência profunda aparecem as ondas agudas do vértex. Na infância, após os 9 meses, podem ocorrer ondas nas frequências de 2 a 4 Hz, de alta amplitude, rítmicas, com duração de poucos segundos, chamadas de hipersincronia hipnagógica. Estas são raramente observadas após os 9 anos de idade.

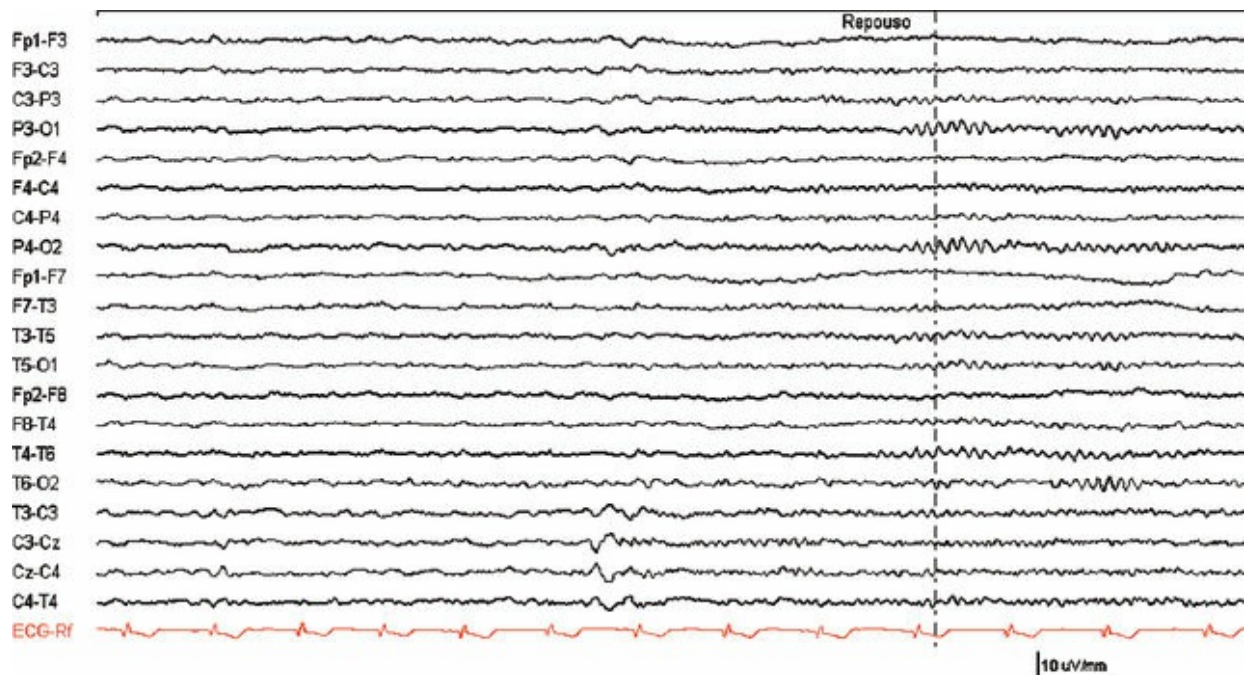


FIGURA 7.5 Sonolência. Idade: 27 anos. Observe a atenuação do ritmo dominante posterior alfa.

Estágio 2 (N2): sono leve

A atividade de base é caracterizada por ondas lentas nas frequências de 2 a 7 Hz, contínuas, difusas e síncronas. Encontramos elementos gráficos como os fusos do sono, as ondas agudas do vértex, os complexos K e os POSTS (ondas agudas positivas nas regiões posteriores durante o sono) (Figura 7.6).

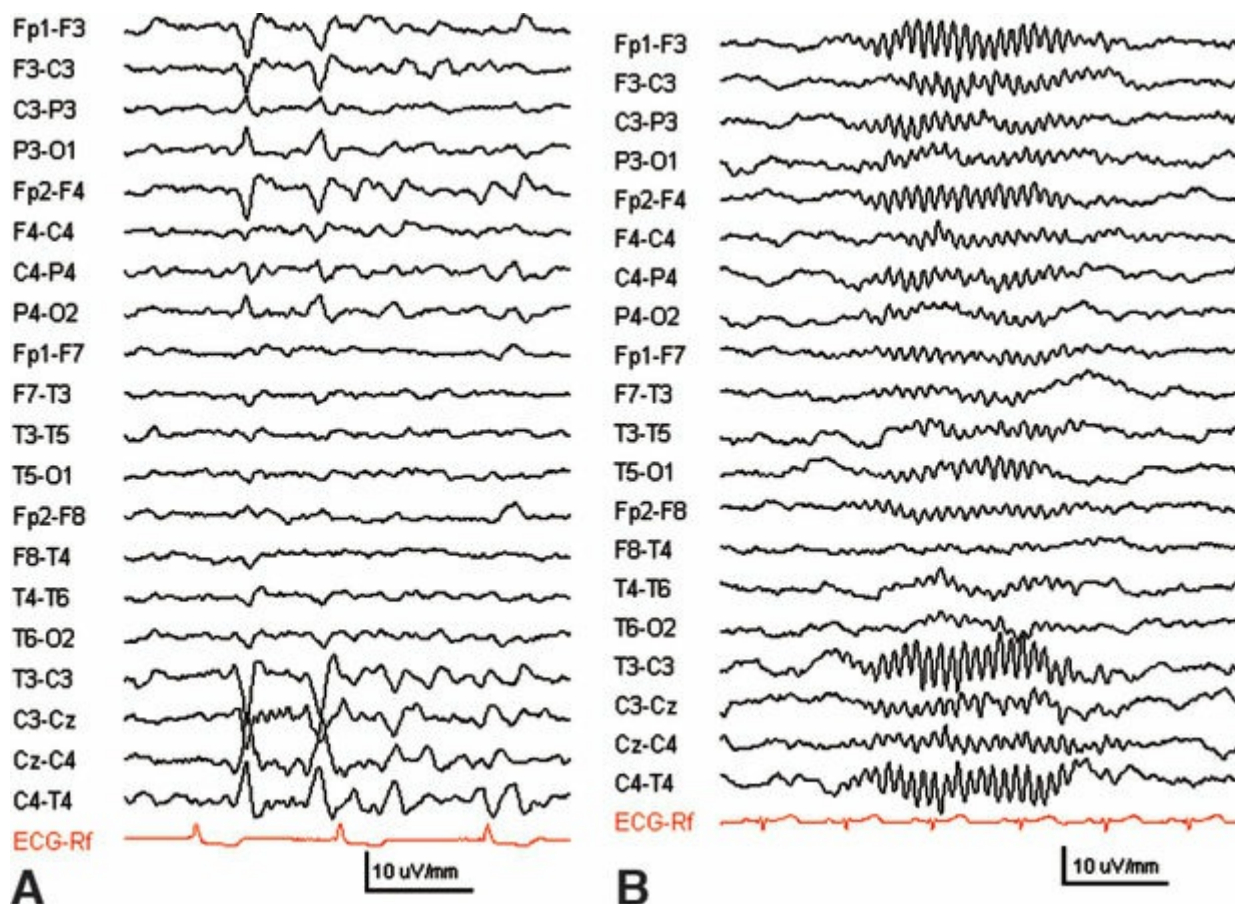


FIGURA 7.6 Sono. Em (A) observam-se ondas agudas do vértex. Idade: 14 anos. Em (B) observam-se fusos do sono. Idade: 5 anos.

Estágio 3 (N3)

A atividade de base é caracterizada por ondas lentas, de média a alta amplitude, em mais de 20% do traçado. Complexos K podem estar presentes, mas são menos frequentes que no estágio N2.

Sono REM

É caracterizado por diminuição do tônus muscular, respiração e frequência cardíaca irregulares e movimentos rápidos dos olhos, associados a traçado de baixa amplitude similar ao ritmo da vigília. Devido à duração restrita do exame, dificilmente é registrado durante a EEG de rotina.

Reação de despertar

Habitualmente é abrupta, sendo observada atividade alfa nas regiões posteriores. Em crianças com idade entre 2 e 12 anos, pode mostrar uma atividade rítmica, difusa e de alta voltagem, na frequência teta, precedendo o despertar, denominando-se hipersincronia hipnopômica (Niedermeyer, 1999).

GRAFOELEMENTOS FISIOLÓGICOS DO SONO

Fusos do sono

Têm uma frequência de 11 a 15 Hz, geralmente entre 12 e 14 Hz, com duração de 0,5 a 3 segundos, síncronos e simétricos e com distribuição máxima nas regiões centrais. Iniciam antes do segundo mês de vida, podendo ser muito longos, com duração de 10 segundos, até o quinto mês. Nos

primeiros meses de vida eles são assíncronos, sendo registrados ora em um hemisfério, ora no outro, devendo ocorrer em quantidades iguais de cada lado até o primeiro ano de vida ([Niedermeyer, 1999](#)).

Ondas agudas do vértex

São ondas agudas com maior voltagem na região do vértex, observadas a partir do quinto mês, e a sua amplitude aumenta com o passar do tempo, atingindo o máximo entre os 3 e 8 anos de idade, quando são relativamente mais agudas, de alta amplitude, e podem ocorrer repetitivamente, em trens. Sua negatividade máxima ocorre na região do vértex e pode ser assimétrica, especialmente na infância ([Niedermeyer, 1999](#)).

Complexo K

É definido por uma onda delta aguda seguida de um componente rápido, sendo proeminente nas regiões bifrontais e central, usualmente simétrica, aparecendo durante o estágio N2 e em resposta ao estímulo de despertar. Surge a partir do quinto mês, algumas vezes como resposta a estímulos sensoriais. A sincronia entre os hemisférios deve estar completa após 24 meses de vida, ocorrendo habitualmente até o primeiro ano.

POSTS (*positive occipital sharp transients of sleep*)

Algumas vezes chamados de ondas lambdoides, são monofásicos, com aspecto triangular, têm polaridade elétrica positiva, aparecem nas regiões posteriores e ocorrem nos estágios N1 e N2.

Cone waves

São ondas agudas, de alta amplitude, nas regiões posteriores e com polaridade positiva. São observadas nos primeiros anos de vida.

VARIANTES DA NORMALIDADE

Além das ondas que formam os ritmos clássicos da EEG (alfa, beta, teta e delta), existem alguns tipos de padrões eletroencefalográficos benignos que devem ser conhecidos para que se evitem interpretações errôneas. Algumas são variações dos ritmos normais, outras são de padrão rítmico ou, ainda, podem simular um padrão que lembra atividade epileptiforme. Estas ondas, as quais se destacam do ritmo de base, são consideradas variantes da normalidade ([Tatum, 2006](#)).

Lambda

Consiste em ondas agudas positivas, nas áreas occipitais, quando o indivíduo está de olhos abertos e fixando objetos ou figuras com detalhes. Os fatores que predispoem seu surgimento são: integridade do campo visual, complexidade do objeto mostrado, tamanho e iluminação local suficiente. O não aparecimento de ondas lambda pode acontecer em indivíduos tensos, por falta de concentração ou fadiga intensa. As cores não influem na ocorrência das ondas lambda; mesmo um objeto branco e preto pode desencadeá-las. Também não há necessidade de visão binocular, porém a amplitude diminui quando vistas com um só olho.

A presença de ondas lambda não depende do ritmo alfa. Existe grande semelhança entre as ondas

lambda e as respostas obtidas pela fotoestimulação intermitente com estímulos de 3 a 4 Hz. O mecanismo do aparecimento das ondas lambda e seu significado ainda são desconhecidos. A onda lambda seria uma resposta evocada cerebral a estímulos produzidos por mudanças das imagens através da retina.

O aspecto das ondas é sinusoidal. Esse ritmo pode estar associado ou entremeado por ondas lentas de 2 a 4 Hz e ocorre em 15% dos indivíduos normais. Essas ondas também são denominadas ondas lambda lentas da juventude ou, ainda, lentificação posterior da juventude. Essas ondas fusionadas aparecem entre os 8 e 20 anos, com incidência máxima entre 10 e 14 anos, podem aparecer isoladas, em surtos ou constantes, aumentam durante a hiperventilação voluntária e desaparecem durante a sonolência (Evans, 1953; Roth, 1953).

Ritmo de fenda (*breach rhythm*)

Ritmos registrados pelo escalpo que são exacerbados ao serem obtidos sobre um defeito do crânio. O termo é usado para referir a maior amplitude dos ritmos depois de o crânio ter sido perfurado ou cortado (*breached*). O ritmo de fenda é mais bem visualizado sobre as regiões temporais. Deve-se ter cuidado na leitura da EEG para não interpretar este ritmo como sendo epileptiforme (Cobb, 1979).

Ritmo rolândico mu

O ritmo mu está na frequência e amplitude relacionadas com o ritmo alfa posterior, mas na topografia rolândica, uni ou bilateralmente, e com significado diferente. O ritmo mu é também chamado de *arceau* (arco) pelos franceses e *comb* (pente) pelos ingleses. Como a forma dessa onda se assemelha à letra grega μ , hoje esse ritmo é mais conhecido como mu. É mais comum no adulto jovem e menos frequente em crianças e acima dos 60 anos. O ritmo mu não é bloqueado pela abertura das pálpebras, mas pode ser atenuado unilateralmente por movimento do membro superior contralateral, estímulos táteis nesse membro ou apenas pela intenção de movimentá-lo (Niedermeyer, 1999).

Ondas positivas 14-6 Hz

São surtos de ondas agudas positivas que ocorrem nas frequências de 14 e 6 Hz, com duração de 0,5 a 1 segundo. Ocorrem na sonolência, com sua projeção predominante na região temporal posterior, bilateral ou unilateral, e são mais bem evidenciadas em montagens com grandes distâncias ou referenciais com a orelha do hemisfério oposto aos eletrodos da montagem. Iniciam-se entre 3 e 4 anos, atingindo um máximo na adolescência e, após esta idade, diminuindo de incidência (Gibbs, 1964).

Transientes epileptiformes benignos do sono (*small sharp spikes* [SSS])

São espículas de baixa amplitude, menos de 50 μ V, isoladas, monofásicas ou difásicas, de curta duração, menos de 50 milissegundos, bilaterais ou independentes e não acontecem em surtos repetitivos. Ocorrem principalmente em adultos, durante a sonolência e sono leve, desaparecendo com o aprofundamento do sono. Podem apresentar depressão de voltagem ou onda lenta posterior discreta, nunca tão proeminente como a que ocorre nas descargas epileptiformes. Sua projeção predominante é sobre as regiões temporal e frontal, bilaterais ou mudando de lado, de tempo em tempo (Gibbs, 1952; 1964; Reiher, 1970).

Espículas arciformes (*wicket spikes*)

São surtos de ondas de frequência delta, teta e alfa, misturadas e intercaladas, agudas, em forma de arco, monofásicas ou *spike-like*, rítmicas e com amplitude de 60 a 200 μ V. Visualizadas durante a sonolência ou sono leve, sobre a região temporal anterior e média, bilateralmente ou mudando de um hemisfério para outro, sua maior incidência é em adultos acima de 30 anos (Reiher, 1977). Algumas vezes esta variante da normalidade é interpretada como atividade epileptiforme. Este erro pode induzir o neurologista a outro erro: o diagnóstico de uma epilepsia focal (Figura 7.7).

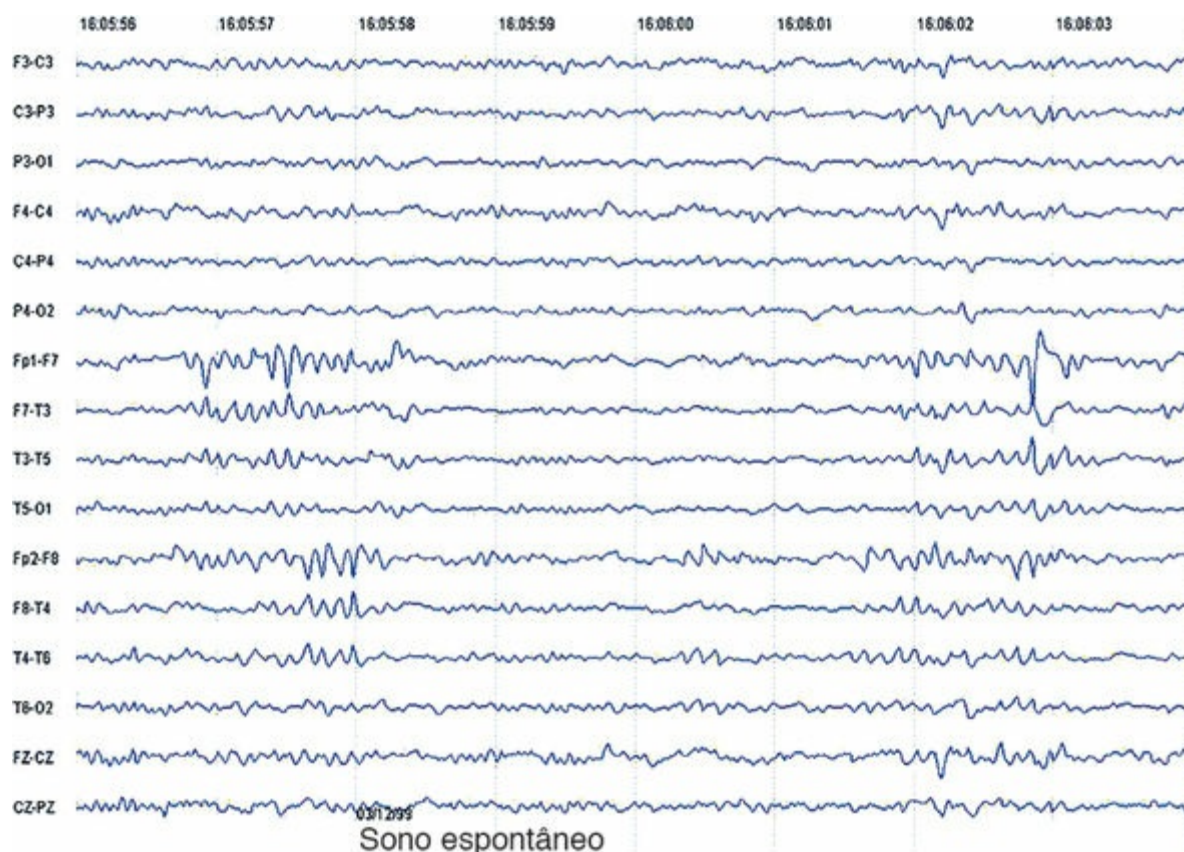


FIGURA 7.7 *Wicket spikes*. Idade: 76 anos.

Teta temporal rítmico da sonolência (variante psicomotora)

Surto ou períodos de ondas rítmicas de 5 a 7 Hz, com *flat-topped*, agudas, que ocorrem predominantemente sobre a região temporal (máximos na mediotemporal) e são bilaterais ou independentes. Há aumento e diminuição gradual da amplitude. Diferentemente de uma crise, é, geralmente, monomórfico e monorrítmico. Predominantemente, ocorre na vigília relaxada e sonolência, em adultos e adolescentes. (Gibbs, 1963). Há relatos nos quais a variante ocorre apenas em um dos hemisférios cerebrais associada a alterações estruturais do encéfalo, sendo, então, recomendado exame de imagem para EEGs com variante psicomotora unilateral (Hennessy, 2001) (Figura 7.8).

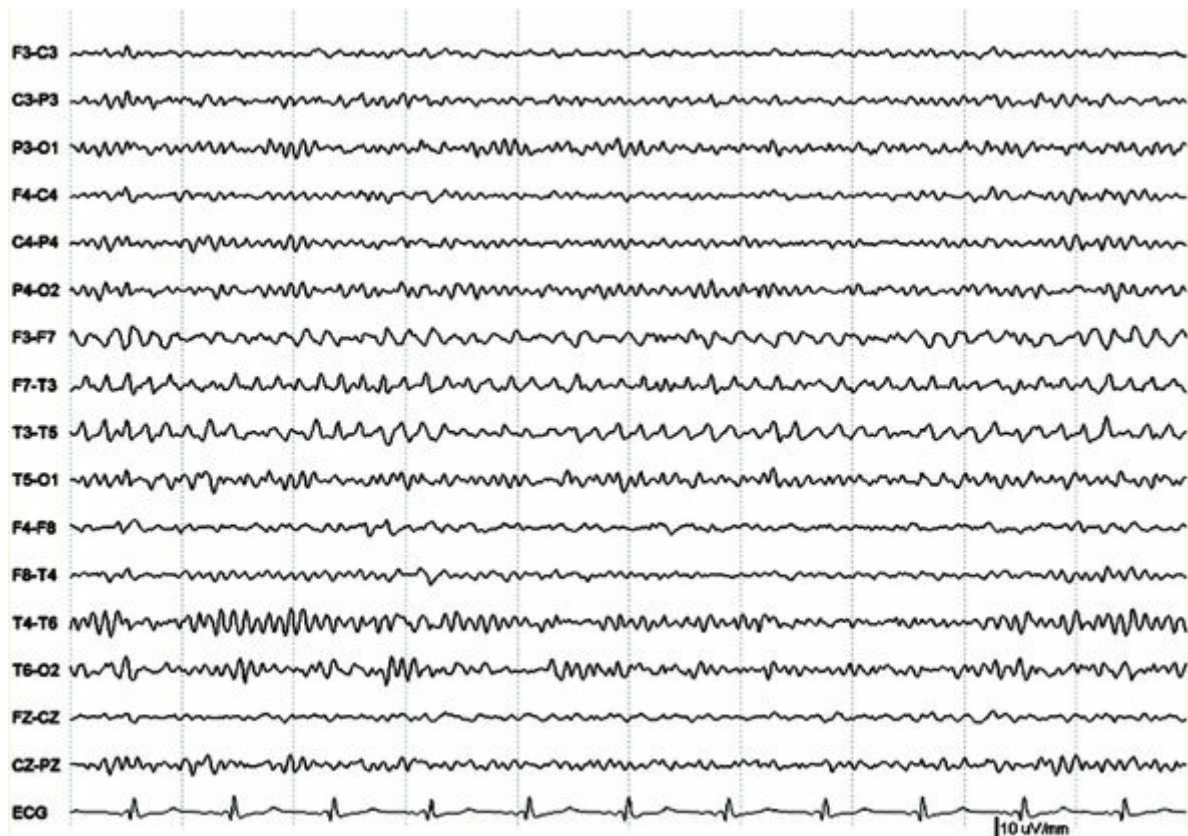


FIGURA 7.8 Teta temporal rítmico da sonolência (variante psicomotora).

Sonolência. Observe ondas lentas agudizadas, na frequência de 6 Hz, rítmicas, na região temporal esquerda.

Descarga eletrográfica rítmica subclínica dos adultos (*subclinical rhythmic electrographic discharge of adults [SREDA]*)

Ondas de início abrupto, na frequência teta (5 a 7 Hz), agudas, difusas, podendo ser regionalizadas nas áreas parietal e temporal posterior, geralmente bilaterais, com duração de 20 segundos a poucos minutos (40 a 80 segundos). Este padrão ocorre em vigília, sonolência e durante a hiperventilação, e atenua com a abertura ocular. Mais comum em maiores de 50 anos (Naquet, 1961; De Falco, 1983). As primeiras descrições da SREDA sugerem associação a doença cerebrovascular, isquemia transitória, hipóxia ou uma combinação destes. Apesar disso, as últimas pesquisas não ratificaram esta hipótese (Zumsteg, 2006; Begum, 2006).

Ritmo teta da linha média (ritmo de Ciganek)

Surto rítmico na frequência de 5 a 7 Hz que pode ter aparência *mu-like*, sinusoidal ou arciforme, proeminente na região do vértex central, podendo se espalhar para eletrodos adjacentes. Presente durante a vigília e a sonolência e com variável reatividade à abertura ocular, alerta e movimento ocular (Ciganek, 1961).

“Mitten pattern”

Atividade delta anterior associada a um transiente agudo menor. Ocorre na fase N3 do sono e recebe

este nome pela morfologia similar a uma luva. Os autores categorizam este padrão de acordo com a duração da onda aguda: tipo A tem duração de 1/8 a 1/9 segundos e o tipo B, de 1/10 a 1/12 segundos. Amplamente estudado em patologias neuropsiquiátricas e posteriormente descrito como um padrão normal ([Gibbs, 1963](#); [Maruko 1972](#)).

Ponta-onda fantasma (*phantom spike-wave*)

Repetição de atividade de ponta-onda, na frequência de 6 Hz (variação de 5 a 7 Hz), durando de 1 a 2 segundos e distribuição mais difusa. A ponta é muito breve e de pequena amplitude, sendo a onda mais proeminente. Bilateralmente síncrona, com predomínio sobre as regiões anteriores e posteriores da cabeça. Ocorre durante vigília, com o paciente relaxado, e sonolência e tende a desaparecer durante o sono. Vista em adolescentes e adultos. Existem características próprias destes elementos gráficos segundo os mnemônicos: WHAM (*waking record, high amplitude, anterior, male*) e FOLD (*female, occipital, low amplitude, drowsy record*) ([Niedermeyer, 1999](#)).

INDICAÇÕES DO EEG

A EEG tem indicações não apenas no campo da neurologia, mas também em outras especialidades médicas. As indicações destes exames são: avaliação inicial de síndromes epiléticas, avaliação de coma, morte encefálica, intoxicações, encefalites, síndromes demenciais, crises não epiléticas e distúrbios metabólicos.

Epilepsia e crises epiléticas

Atualmente, a principal indicação para a EEG é a epilepsia. A atividade de padrão epileptiforme é bem caracterizada à EEG, sob forma de pontas e ondas agudas (ondas *sharp*) ou grafoelementos combinados, como complexos trifásicos ou complexos ponta-onda. Em seres humanos existe uma estreita correlação entre o achado deste tipo de padrão à EEG e o efetivo diagnóstico de epilepsia. Contudo, esta correlação não é absoluta. Estudos populacionais variados, em voluntários normais ou pessoas assintomáticas, sugerem que cerca de 2% destes indivíduos poderão apresentar atividade de padrão epileptiforme à EEG. Destes, uma parcela extremamente pequena (em torno de 10%) eventualmente desenvolverá crises epiléticas. O diagnóstico de epilepsia seria, idealmente, clinicoeletroencefalográfico. A EEG permite distinguir entre uma epilepsia focal ou generalizada, define a síndrome epilética, identifica as áreas envolvidas e, conseqüentemente, auxilia na melhor escolha de tratamento e no prognóstico ([Binnie, 1999](#)).

Estado de mal epilético (EME)

É definido como a presença de crises repetitivas sem recuperação da consciência entre os intervalos. A EEG é fundamental, especialmente na definição de estado de mal não convulsivo. Cinco padrões eletrográficos ictais são associados a EME tônico-clônico generalizado: 1. crises isoladas: padrão caracterizado por crises eletrográficas que surgem de forma repetitiva, com claro intervalo interictal entre elas, com descargas ou alentecimento da atividade de fundo; 2. crises subentrantes: quando as crises se fundem, tornando o padrão ictal contínuo, mas com variação dos padrões ictais ao longo do registro; 3. descargas contínuas: padrão ictal ocupando mais de 80% do registro; 4. descargas contínuas com períodos de atenuação entre elas; e 5. descargas periódicas lateralizadas (PLEDs) ou generalizadas (PEDs) ([Treiman, 1990](#)).

EEG e demência

A EEG tem utilidade na classificação, monitoração e definição de prognóstico da demência. Existem estudos na doença de Alzheimer, Pick, Creutzfeldt-Jakob, múltiplos infartos, doença de Parkinson e doença de Huntington. A EEG é utilizada na avaliação da demência, pois pode auxiliar a diferenciar entre um distúrbio degenerativo e uma pseudodemência secundária a doença psiquiátrica, definir se o processo é local ou difuso e sinalizar se é decorrente de desordens tóxico-metabólicas. Auxilia também no reconhecimento de crises epilépticas subdiagnosticadas e na quantificação da gravidade da demência. Os achados variam de EEG completamente normal a ondas lentas, aumento de ondas lentas delta e teta, ocorrência de padrões periódicos, presença de atividade lenta na faixa delta, intermitente, além da ocorrência de um traçado de baixa voltagem. A análise quantitativa da atividade elétrica cerebral tem sido utilizada em pesquisas clínicas para detecção de demências. Porém, indubitavelmente, a principal contribuição da EEG está no diagnóstico de Creutzfeldt-Jakob. A EEG documenta um padrão sugestivo, mas não patognomônico, desta demência, geralmente 3 meses após o início dos sintomas. Este padrão é caracterizado por ondas periódicas, ocorrendo a cada segundo, trifásicas ou bifásicas, máximas nas regiões anteriores ([Goldhammer, 1969](#); [Comi, 2000](#); [Wieser, 2006](#)).

EEG e coma

A EEG é essencial na investigação do coma com etiologia não definida e na suspeita de estado de mal não convulsivo, posto que confirma e classifica a disfunção cerebral, monitora a evolução e auxilia no prognóstico. Padrões eletrográficos do coma associados a mau prognóstico são: a) coma alfa: caracterizado por uma atividade difusa na frequência alfa, não responsiva à estimulação. Lesão de tronco cerebral, anoxia grave e intoxicação por algumas medicações são encontradas no coma alfa; b) **spindle coma**: apresenta atividade rítmica de 12 a 14 Hz, semelhante aos fusos do sono, associados a ondas agudas do vértex e atividade lenta, refletindo patologia estrutural no tronco, hipóxia e intoxicação por drogas ([Hansotia, 1981](#)); c) surto-supressão: visto nas anoxias; d) supressão generalizada: inespecífica e documentada em diversas etiologias. O EEG pode ser graduado em cinco graus, do mais leve ao mais grave:

- Coma grau I: alfa predominante e pouco teta.
- Coma grau II: teta predominante e pouco delta.
- Coma grau III: predomínio delta.
- Coma grau IV: delta de baixa voltagem.
- Coma grau V: isoeletrico ([Young, 1997](#)).

Distúrbios metabólicos e EEG

O EEG pode ser útil na presença de distúrbio do nível de consciência ou de encefalopatia secundários a alterações metabólicas e hidreletrolíticas, como hipoglicemia, hiperglicemia e encefalopatia hepática. Entre os achados na EEG podem ser encontrados: atividade epileptiforme, alentecimento difuso e ondas trifásicas, vistas na encefalopatia hepática, hiperamonemia, encefalopatia urêmica e hiperuricemia ([Epstein, 1992](#); [Kaplan, 2004](#)).

EEG e anoxia

A EEG serve para monitorar o grau de sofrimento corticossubcortical nas encefalopatias isquêmicas. Entre as alterações eletroencefalográficas podem ser observados: alentecimento difuso, atividade delta

intermitente rítmica frontal, atividade alfa difusa, sem reatividade, presença de espículas contínuas, espículas periódicas e padrão surto-supressão, presença de atividade monorrítmica e ocorrência de baixa voltagem. A EEG pode contribuir para o prognóstico do coma por anoxia ([Janati, 1986](#); [Synek, 1989](#)).

EEG e morte cerebral

Na suspeita de morte encefálica, é necessária a realização de um protocolo, que consiste em exame neurológico padrão, repetido com intervalo de 6 horas no adulto, seguido por exame complementar como EEG, Doppler transcraniano ou angiografia cerebral. As funções corticais e do tronco cerebral devem estar ausentes e devem ser excluídas condições como hipotermia, alteração metabólica ou uso de medicação depressora do SNC.

As recomendações técnicas para o registro da EEG na suspeita da morte encefálica pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC) visam divulgar as normas básicas para este procedimento, objetivando inclusive uniformizar critérios (Luccas, 2010). Para confirmar a hipótese de morte encefálica ao exame de EEG, parâmetros técnicos são exigidos: mínimo de oito eletrodos de escalpo e um eletrodo de referência, impedância com valores entre 100 e 10.000 Ohms, integridade do sistema, distância intereletrodos de pelo menos 10 cm, sensibilidade aumentada até 2 $\mu\text{V/mm}$, constante de tempo entre 0,3 e 0,4 segundos, registro simultâneo com ECG, teste de reatividade ao estímulo externo, registro de pelo menos 30 minutos e exame realizado por técnico treinado e experiente. A EEG não visa substituir o exame neurológico, mas complementá-lo ([Niedermeyer, 1999](#); [ACNS, 2006a](#); [ACNS 2006b](#); Luccas, 2010).

Distúrbios psiquiátricos/síndromes comportamentais

Outra indicação para se realizar a EEG é a investigação de distúrbios psiquiátricos orgânicos. A EEG pode trazer benefício em algumas situações: retardo mental, importante em várias síndromes genéticas, as de Rett e de Angelman, e nos transtornos invasivos do desenvolvimento. No distúrbio de déficit de atenção, geralmente a EEG é normal, mas serve para diferenciar de outras condições, como a epilepsia ausência infantil ([Niedermeyer, 1999](#); [Loo, 2005](#)).

REFERÊNCIAS

AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. In: American Academy of Sleep Medicine, ed. 2007.

American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)a. Guideline 6: A proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2006; 46:226–230.

American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)b. Guideline 6: A proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23:111–117.

American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)c. Guideline 3: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23:97–104.

American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)d. Guideline 3: minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2006; 46:211–219.

- Begum, T, Ikeda, A, Takahashi, J, Tomimoto, H, Shimohama, S, Satow, T, et al. Clinical outcome of patients with SREDA (subclinical rhythmic EEG discharge of adults). *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23:111–117.
- Binnie, CD, Dekker, E, Smit, A, Van der Linden, G. Practical considerations in the positioning of EEG electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982; 53:453–458.
- Binnie, CD, Stefan, H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol*. 1999; 110:1671–1697.
- Cigánek, L. Theta discharges in the middle-line: EEG symptom of temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1961; 13:669–673.
- Cobb, WA, Guiloff, RJ, Cast, J. Breach rhythm: the EEG related to skull defects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1979; 47:251–271.
- Collura, TF. History and evolution of electroencephalographic instruments and techniques. *J Clin Neurophysiol*. 1993; 10:476–504.
- Comi, G, Leocani, L. Electrophysiological correlates of dementia. *Suppl Clin Neurophysiol* 2000; 53:331–336
- De Falco, FA, Vacca, G, Fels, A, Natale, S, Striano, S. An unusual EEG pattern in elderly subjects: subclinical rhythmic EEG discharge of adults (“SREDA”). Electroclinical study of six cases. *Acta Neurol (Napoli)*. 1983; 5:373–379.
- Epstein, CM, Riether, AM, Henderson, RM, Cotsonis, GA. EEG in liver transplantation: visual and computerized analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; 83:367–371.
- Evans, CC. Spontaneous excitation of the visual cortex and association areas; lambda waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1953; 5:69–74.
- Ferreira, LS. Aspectos históricos do EEG. In: Seguti L, ed. *Manual do EEG*. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.
- Gibbs, EL, Gibbs, FA, Hirsch, W. rarity of 14 and 6 per second positive spiking among mongoloids. *Neurology*. 1964; 14:581–583.
- Gibbs, FA, Gibbs, EL. Atlas of Electroencephalography. Epilepsy; vol. 2. Madison-Wesley, Cambridge, 1952.
- Gibbs, FA, Gibbs, EL. Atlas of Electroencephalography; vol. 3. Madison-Wesley, Reading, 1964.
- Gibbs, FA, Gibbs, EL. the mitten pattern: an electroencephalographic abnormality correlating with psychosis. *J Neuropsychiatr*. 1963; 4:6–13.
- Gibbs, FA, Rich, CL, Gibbs, EL. Psychomotor variant type of seizure discharge. *Neurology*. 1963; 13:991–998.

- Goldensohn, ES, Porter, RJ, Schwartzkroin, PA. The American Epilepsy Society: an historic perspective on 50 years of advances in research. *Epilepsia*. 1997; 38:124–150.
- Goldhammer, Y, Braham, J. EEG changes in subacute encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969; 27:217.
- Hansotia, P, Gottschalk, P, Green, P, Zais, D. Spindle coma: incidence, clinicopathologic correlates and prognostic value. *Neurology*. 1981; 31:83–87.
- Hennessy, MJ, Koutroumanidis, M, Hughes, E, Binnie, CD. Psychomotor EEG variant of Gibbs: an association with underlying structural pathology. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112:686–687.
- Hughes, JR, King, BD, Cutter, JA, Markello, R. The EEG in hyperventilated, lightly anesthetized patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1962; 14:274–277.
- Hughes, JR. The 14 and 7 per second positive spikes—a reappraisal following a frequency count. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1960; 12:495–496.
- Janati, A, Archer, RL, Osteen, PK. Coexistence of ectopic rhythms and periodic EEG pattern in anoxic encephalopathy. *Clin Electroencephalogr*. 1986; 17:187–194.
- Kandel, ER, Schwartz, JH, Jesse, TM Fundamentos da neurociência e do comportamento. Rio de Janeiro: Guanabara, 1997.
- Kaplan, PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol*. 2004; 21:307–318.
- Kellaways, P. An orderly approach to visual analysis: parameters of the normal EEG in adults and children. In: Klass DW, ed. *Current practice of clinical and electroencephalography*. New York: Raven; 1979:69–147.
- Loo, SK, Barkley, RA. Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. *Appl Neuropsychol*. 2005; 12:64–76.
- Luccas, FJC, Braga, NIO, Silvado, CES. Recomendações técnicas para o registro do eletroencefalograma (EEG) na suspeita da morte encefálica. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 1998; 56:697–702.
- Maruko, K, Ishige, K, Yashima, Y. Mitten-pattern in clinically normal subjects. *Fukushima J Med Sci*. 1972; 18:63–67.
- Naquet, R, Louard, C, Rhodes, J, Vigouroux, M. Apropos of certain paroxysmal discharges from the temporoparieto-occipital junction. Their activation by hypoxia. *Rev Neurol (Paris)*. 1961; 105:203–207.
- Niedermeyer, E, Electroencephalography of the newborn normal and abnormal Features Lopes da Silva F, ed. *Electroencephalography*. 4^a ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999.:1–14.
- Reiher, J, Klass, DW. Small sharp spikes” (SSS): electroencephalographic characteristics and clinical significance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970; 28:94.
- Reiher, J, Lebel, M. Wicket spikes: clinical correlates of a previously undescribed EEG pattern. *Can J*

Neurol Sci. 1977; 4:39–47.

Roth, M. The lambda wave as a normal physiological phenomenon in the normal electroencephalogram. *Nature.* 1953; 172:864–866.

Synek, VM. Validity of a revised EEG coma scale for predicting survival in anoxic encephalopathy. *Clin Exp Neurol.* 1989; 26:119–127.

Tatum, WO, Husain, AM, Benbadis, SR, Kaplan, PW. Normal adult EEG and patterns of uncertain significance. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23:194–207.

Treiman, DM, Walton, NY, Kendrick, C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1990; 5:49–60.

Wieser, HG, Schindler, K, Zumsteg, D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117:935–951.

Young, GB, McLachlan, RS, Kreeft, JH, Demelo, JD. An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci.* 1997; 24:320–325.

Zumsteg, D, Andrade, DM, Del Campo, JM, Wennberg, R. Parietal lobe source localization and sensitivity to hyperventilation in a patient with subclinical rhythmic electrographic discharges of adults (SREDA). *Clin Neurophysiol.* 2006; 117:2257–2263.

CAPÍTULO 8

Potencial Evocado

Francisco José Carchedi Luccas

Potencial evocado (PE), ou resposta evocada, representa uma alteração na atividade elétrica do sistema nervoso, utilizando uma via neural e gerada em resposta a um estímulo.

Devem-se separar os PES sensoriais (PESs), que ascendem por vias aferentes após estímulos visuais, auditivos ou somatossensitivos, do PE motor (PEM), que utiliza a via piramidal eferente, sendo obtido mediante estímulos elétricos ou magnéticos aplicados nas proximidades de regiões motoras. Os estímulos elétricos podem ser dolorosos, mas os magnéticos não o são. Comparando com a eletroencefalografia (EEG) que estuda a atividade elétrica cerebral contínua e espontânea, os PE avaliam respostas a diferentes estímulos.

HISTÓRICO

Caton, em 1875, mostrou que flutuações espontâneas de corrente elétrica são registradas sobre o cérebro exposto de animais (eletrocorticografia), contribuindo para as fundações da EEG. Também mostrou que essas flutuações são influenciadas por estímulos sensoriais, contribuindo para as bases dos PESs.

Em décadas seguintes conseguiu-se obter o registro da EEG de seres humanos sobre o couro cabeludo íntegro, mas o mesmo não ocorreu com os PESs, devido à sua pequena magnitude, bem menor que a da EEG. Somente era possível o registro invasivo dos PESs, por exemplo, durante neurocirurgia.

Em 1951 Dawson introduziu as bases para a obtenção dos PESs por meio da promediação de sinais, com o auxílio de computadores, evidenciando essas respostas de forma não invasiva.

Após aperfeiçoamentos técnicos dos computadores e o desenvolvimento de sistemas de estimulação, fortaleceu-se o uso clínico dos PESs. A ideia de se obter os PESs não é nova; nova é a possibilidade de realizar estes registros de forma não invasiva, sobre a pele e o couro cabeludo íntegros, sem riscos para o paciente. Além disso, sua execução é rápida, a interpretação é imediata e fornece informações objetivas sobre sistemas sensoriais, permitindo detectar distúrbios assintomáticos ou clinicamente silentes em áreas específicas do sistema nervoso. Qualquer estímulo suficiente para provocar despolarização de um nervo pode ser usado para evocar potenciais neuroelétricos, mas, na prática, os mais usados são: visual (padrão reverso, *flash*), auditivo (cliques, tons), somatossensitivo e motor (estímulos elétricos e magnéticos).

SISTEMAS PARA REGISTRO DOS PES

Os aparelhos usados para se obter PE incorporam cinco elementos: a) sistema estimulador; b) eletrodos, representando a interface paciente-aparelho; c) amplificadores diferenciais e filtros; d) computador para promediação (*averaging*) dos sinais; e) sistema de registro de dados.

A promediação de sinais requer um computador com uma placa para conversão analógico/digital (A/D), placa que transforma uma curva analógica em dígitos (números). Na promediação de sinais assume-se uma relação constante entre um determinado estímulo e um padrão eletrofisiológico de resposta (sinal), ocorrendo com latência e amplitude fixas, permitindo que esse sinal seja extraído de uma atividade randômica. Cada curva sofre sucessivamente conversão analógico-digital (A/D), transformando-se em números positivos e negativos; os números correspondentes a n curvas são somados e divididos (promediação = média aritmética). Ao final, são obtidos números negativos e positivos, representando a promediação. Como a análise de números é muito difícil e cansativa, ocorre então a conversão digital-analógica (D/A) e a curva analógica representará o PE promediado.

ELETROGÊNESE DOS PESS

Os PESS são gerados por potenciais de ação (PAs) e por potenciais graduados pós-sinápticos (PPS), ambos dependentes de fluxo iônico de corrente através de membranas neuronais. De modo esquemático, os PESS captados na periferia são devidos a PAs em vias nervosas. Aqueles correspondentes às estruturas subcorticais são compostos provavelmente por PA e por PPS, sendo recolhidos sobre o couro cabeludo devido à condução em volume. Esses potenciais, gerados em campos distantes (*far-field*), são registrados com topografia bastante ampla sobre o escalpo. Os PESS captados em campos próximos (*near-field*), nas vizinhanças de áreas corticais primárias de projeção de sistemas sensoriais específicos, são gerados por PPS de células piramidais dispostas em arranjos colunares perpendiculares à superfície cortical.

Além desses PESS corticais primários há também os secundários, mais tardios, ligados a áreas de associação e sofrendo a influência de fatores como nível de atenção, sonolência, sono, drogas e estados psicológicos.

Para se estabelecerem os geradores dos diversos componentes dos PESS, os subsídios provêm de estudos em animais, de registros intracirúrgicos e de correlação clinicopatológica.

ANÁLISE DAS ONDAS

PEs são inscritos como ondas em um gráfico XY, analisadas sob quatro aspectos:

1. **Topografia:** local de registro das respostas, respeitando conceitos de *far* e *near-field*.
2. **Morfologia:** aspectos particulares existem em cada tipo de resposta evocada.
3. **Amplitude:** registrada nas ordenadas, é expressa em microvolts; sua avaliação depende de várias condições, inclusive da boa colaboração do paciente. É melhor analisar as amplitudes relativas como a relação V/I no PEA do que as amplitudes absolutas.
4. **Latências:** registradas no eixo das abscissas, representam o tempo decorrido entre o estímulo (tempo zero) e o início ou o ponto mais proeminente (pico) das ondas, sendo expressas em milissegundos. Essa análise comporta: a) latências absolutas: dependem de vários fatores, como comprimento da via, local do estímulo, localização dos geradores, velocidade de condução, número de sinapses e temperatura; b) latências interpicos (LIP): avaliam a condução entre dois pontos ou níveis no sistema nervoso e mostram grande relevância clínica, pois não são afetadas pelos fatores que comprometem as latências absolutas; c) latências diferenciais: diferenças significativas de latências entre lados podem indicar distúrbios clinicamente válidos.

ASPECTOS NORMATIVOS

É importante utilizar procedimentos padronizados para a obtenção dos dados normativos, bem como

repeti-los com exatidão ao examinar pacientes. Recomenda-se que os valores sejam expressos por média aritmética acrescida de 2,5 ou, de preferência, 3 desvios-padrão.

Os valores devem ser analisados separadamente por sexo, porém mais importantes são os aspectos ligados à idade, tanto os maturacionais como os geriátricos.

É sempre obrigatório replicar pelo menos uma vez cada curva para validar os resultados. Como os PEs não são invasivos, eles podem ser repetidos tantas vezes quantas necessário.

REGRAS GERAIS DE NOMENCLATURA DOS PES

É recomendação internacional que as ondas sejam identificadas por uma letra, N ou P, respectivamente para negatividade ou positividade em relação à linha de base, acrescida de um número que expressa a latência habitual em milissegundos: P100 = onda positiva aos 100 ms.

Faz exceção o PE auditivo de tronco cerebral, no qual, desde Jewett e Williston, usam-se algarismos romanos de I até VII para identificar os picos registrados nos 10 ms seguintes aos estímulos. Para o PEA de média e o PEA de longa latência usa-se, desde Picton *et al.*: N0, P0, Na, Pa, Nb para o PEA de média latência e P1, N1, P2, N2 para o de longa latência. Justifica-se não usar números por se tratar de ondas mostrando grande variação interindividual.

CLASSIFICAÇÃO DOS PES

Existem várias classificações, com base em tipo de estímulo, duração da resposta, tipo da resposta etc. Será citada a classificação de acordo com a frequência da estimulação: a) potencial transiente: resulta de estímulos isolados ou suficientemente espaçados, de modo a gerar curva com características morfológicas bem definidas; b) potenciais estacionários (*steady state potentials*): evocados por estímulos repetidos com alta frequência; por exemplo, no PE visual, frequência > 6-8 estímulos por segundo acarreta superposição de respostas, assumindo aspecto senoidal e parecendo que a atividade elétrica “oscila” em harmonia com a frequência utilizada (*frequency following response*).

SIGNIFICADO FUNCIONAL DOS PES

Uma resposta evocada normal indica que a via examinada está íntegra (não mostra sinais de comprometimento), pelo menos para as condições de execução do teste.

De forma didática, uma resposta anormal pode ser dividida em três grupos: a) a diminuição de amplitude do PE pode corresponder à diminuição do número de fibras conduzindo os impulsos, por bloqueio funcional, por lesão anatômica ou por aumento da dispersão temporal dos impulsos; b) o aumento de latência dos PEs pode corresponder a retardo na condução dos impulsos, associado frequentemente a processos de desmielinização segmentar; c) a ausência de respostas pode corresponder a alterações mais importantes da via, sendo obrigatório, nessas circunstâncias, eliminar a possibilidade de erros técnicos.

Os PEs avaliam a condução “sincronizada” em uma via, e não a condução isolada “fibra a fibra”, como se fossem avaliados fios elétricos. A falta de visualização dessa resposta “sincronizada” não implica a interrupção anatômica da via, podendo ocorrer passagem de impulsos mesmo quando não se detectam os PEs.

Da mesma forma, os PEs não “medem” sintomas ou sinais clínicos, o que traz duas implicações: a) não se usam PEs para “medir” funções como visão ou audição; em outras palavras, PE visual não é igual à visão e PE auditivo não é igual à audição; b) PEs devem ser analisados sempre em função dos dados clínicos.

Conhecendo-se a via neurossensorial estudada e sua provável correlação com as ondas constituintes dos PEs, torna-se relativamente simples aquilatar se essa via mostra algum distúrbio e em qual nível. Entretanto, impõe-se precaução porque os geradores não são simples e não se deve procurar exercer diagnóstico anatômico preciso usando métodos neurofisiológicos.

POTENCIAL EVOCADO VISUAL (PEV)

Após atravessar os meios transparentes do olho, a energia luminosa dos estímulos visuais atinge a retina e nelas desencadeia reações químicas nos fotorreceptores, que são de dois tipos, cones e bastonetes, distribuídos desigualmente pela retina; cerca de 6 milhões de cones se localizam principalmente na área macular, enquanto 120 milhões de bastonetes predominam no restante da retina, inclusive periférica. Funcionalmente também são diferentes, com os cones se relacionando com a visão fotópica, discriminativa, visão de detalhes e de cores. Os bastonetes, que funcionam principalmente em condições de visão reduzida (escotópica), estão relacionados com a visão noturna, a visão periférica, as noções de ambiente e de movimento. É importante ressaltar que esta diferenciação não se limita à retina, mas representa mecanismos distintos de visão: visão central ou foveal (macular), que é geniculoestriada e visão periférica, que mostra projeção cortical mais difusa.

Da retina, através dos nervos ópticos, quiasma e tratos ópticos, os impulsos vão ao corpo geniculado lateral e, daí, pelas radiações ópticas, ao córtex estriado e à área visual.

Origens do PEV

A origem do PEV é cortical. A mácula ocupa pequena porção na retina, mas sua representação cortical é muito maior (magnificação foveal): os 3-5 centrais da retina se projetam para a metade do córtex occipital; há uma relação de 1:1 entre 1 cone:1 célula bipolar:1 célula ganglionar. Ao contrário, na retina periférica, vários bastonetes convergem para um menor número de células bipolares, que se afunilam em um número menor ainda de células ganglionares, e estas se projetam para uma área cortical proporcionalmente menor.

Como consequência tem-se alta resolução espacial, isto é, boa acuidade visual correspondendo à área macular e, ao contrário, pobre resolução espacial na retina periférica.

Existem diferentes subsistemas de organização neural no sistema visual humano, cada um utilizando “canais” próprios. Assim, o processamento das informações correspondentes à luz difusa ocorre em “canais” diferentes daqueles usados para processar o padrão reverso. Em relação ao padrão reverso, acredita-se que as diferentes frequências espaciais (diferentes dimensões dos padrões) e as diferentes frequências temporais são também processadas em diferentes canais. O comprometimento parcial das vias ópticas, afetando apenas uma modalidade de estímulo visual e poupando outras, confirma estes aspectos.

Tipos de estímulos visuais

Os diversos estímulos visuais acarretam diferentes respostas evocadas. Os tipos de PEV mais usados clinicamente são o PEV por padrão reverso (PEV-PR) e o PEV por *flash* (PEV-F). Os demais estímulos são usados em pesquisa.

No PEV-PR quadrados brancos e pretos revertem entre si com baixa frequência e com a luminância global praticamente constante. A capacidade de perceber padrões é característica macular e, portanto, o PEV-PR é principalmente uma resposta macular.

No PEV-F existe grande diversidade técnica, contribuindo para sua maior variabilidade.

Estimuladores mais usados: LEDs (*light emitting diodes*) montados em óculos especiais; estroboscópio; aparelho Ganzfeld, que tem iluminação difusa e regular.

Realização do procedimento

O PEV-PR é monocular, com o paciente sentado a 1 m de distância e fixando o centro do monitor. Deve ser realizado com a melhor correção possível da refração, sendo recomendável avaliar a acuidade visual no plano do monitor e reportá-la.

O PEV-F, devido à sua variabilidade, tem menor importância clínica e é usado em: crianças muito pequenas ou pacientes não colaborantes (comas); acuidade visual muito baixa, com apenas percepção luminosa; complementação da avaliação quando o PEV-PR não mostra respostas. É recomendável acrescentar um canal para o registro simultâneo do eletroretinograma (ERG) com eletrodo infraorbitário, o qual tem desempenho inferior ao dos eletrodos associados a lentes corneanas, pois está situado mais distante da retina, terá, portanto, a função de assinalar a passagem dos impulsos pela retina, indicando que as respostas corticais são esperadas. Não substitui o ERG obtido com eletrodos corneanos.

Também existe o ERG por padrão reverso (P-ERG), dependente das células ganglionares.

Achados normais

Após 100 estímulos por padrão reverso obtém-se uma curva de aspecto trifásico, com os picos N75, P100 e N120, sendo o P100 o mais importante. As análises se apoiam principalmente na determinação das latências absolutas e das diferenças interoculares de latências. As amplitudes são muito variáveis, mas podem-se comparar amplitudes relativas entre os dois olhos do indivíduo. As respostas ao *flash* (PEV-F) apresentam vários componentes negativos e positivos.

Aspectos maturacionais

O PEV-F pode ser encontrado em prematuros, restrito à região occipital; até os 3 meses de idade mostra-se simples, constituído por uma onda positiva (monofásica) ao redor dos 190 ms. Acima dos 3 meses passa a apresentar várias ondas negativas e positivas; nessa ocasião ocorreria um “pico” de amadurecimento, com o PEV-F se tornando morfologicamente semelhante ao do adulto, porém mostrando ainda maior latência.

No PEV-PR os valores do adulto somente são atingidos aos 5-6 anos de idade.

Diversos dados sugerem existir uma faixa crítica de idade em que a presença de estímulos “apropriados” é fundamental para uma maturação normal do sistema visual. Ultrapassada essa faixa, as células perderiam a capacidade de responder. Nos seres humanos essa faixa está ainda pouco delimitada, mas se acredita que ela vai do nascimento até os 2-6 anos de idade, reforçando a necessidade fundamental de diagnóstico e tratamento precoces.

Uso clínico dos PEVs

Se o PEV-PR for normal, o sistema visual foi capaz de “resolver” o padrão.

O PEV-PR permite analisar objetivamente as vias ópticas, com ênfase no trecho pré-quiasmático. Lembrando-se de que as vias ópticas sofrem cruzamento no quiasma óptico, pode-se afirmar: uma alteração unilateral sugere acometimento pré-quiasmático no nervo óptico; alterações bilaterais não permitem melhor localização, pois podem corresponder a envolvimento dos dois nervos ópticos ou a distúrbio retroquiasmático.

Neurite retrobulbar (NRB)

Os processos inflamatórios das vias ópticas levam à desmielinização e a bloqueios de condução, com aumento de latências e redução de amplitudes. A NRB pode reconhecer várias etiologias: inflamatória (desmielinizante), infecciosa, tóxica (álcool, tabaco, etambutol, quinino), carencial (B1 e B12), diabética, por hipotireoidismo, insuficiência renal crônica etc. Várias doenças podem provocar retardo da condução, levando ao aumento da latência. PEV-PR alterado não é igual a moléstia desmielinizante, pois a anormalidade é inespecífica e somente valorizada dentro do contexto clínico. O diagnóstico diferencial deve comportar compressão das vias ópticas, doenças degenerativas e doenças oftalmológicas como ambliopia, neuropatia óptica isquêmica, glaucoma etc.

Esclerose múltipla (EM)

Halliday *et al.*, em 1972, demonstraram, com o PEV-PR, alterações de latência nas patologias afetando o nervo óptico. Estudos necroscópicos de pacientes na fase final da EM revelaram em mais de 90% comprometimento do nervo óptico, embora nem todos tivessem apresentado sintomas visuais durante a vida, sugerindo lesões desmielinizantes subclínicas. Essas neurites sub ou paraclínicas podem ser demonstradas pelo exame do PEV-PR, e a literatura mostra alta porcentagem de PEV-PR anormal na EM, com incidência oscilando entre 75 e 100% na forma definida e sendo maior quando há história prévia de NRB.

O PEV-PR mostra grande incidência de anormalidades na EM, como: aumento de latências, uni ou bilateral, assimétrico ou simétrico; redução de amplitudes, provavelmente causadas por aumento da dispersão temporal dos impulsos ou por bloqueios de condução; ausência de respostas; aumento significativo da diferença interocular de latências.

Compressões nas vias ópticas

Nas compressões sobre o nervo óptico destaca-se a redução da amplitude, acompanhada ou não por discreto aumento da latência. Acredita-se que o processo de desmielinização ocorre de forma mais discreta e/ou mais lentamente, predominando a diminuição do número de fibras condutoras.

Avaliação da integridade das vias ópticas em casos suspeitos de amaurose

A presença de respostas não significa necessariamente visão normal, mas pode indicar que o sistema visual está íntegro, ou seja, está presente o substrato neurofisiológico por onde são processados os fenômenos visuais. É importante salientar que a avaliação da função visual muitas vezes será acompanhada pela realização de outros testes neurofisiológicos, como o ERG e a EEG, que podem colaborar na avaliação das áreas corticais occipitais.

Ambliopia

Podem-se comparar os valores de amplitude do olho amblíope com os do olho sadio, que funciona como controle. Se no olho amblíope as respostas forem normais, sugere-se que o problema esteja na fixação, o que pode indicar bom prognóstico. Se não houver resposta ao PEV-PR, realiza-se o PEV-F. A ausência de ambas as respostas sugere mau prognóstico, pela provável existência de distúrbios estruturais.

Uso de vigabatrina

É utilizada como medicação antiepiléptica em crianças com síndrome de West e tem sido reconhecida a existência de defeitos no campo visual de pacientes que recebem essa droga. Esse defeito ocorre

como constrição bilateral concêntrica de forma anular binasal dentro dos 30° centrais, com poupança temporal. A vigabatrina usualmente não afeta a visão central e o PEV-PR é normal. A avaliação destas crianças por perimetria é muito difícil decorrente de sua pouca idade. Harding *et al.*, em 2002, descreveram um PEV “campo-específico”, com o estimulador apresentando três anéis: o primeiro estimula entre 0 e 5° a visão central; o segundo é neutro, de 5 a 30°, com igual luminância média, e o terceiro avalia a visão periférica dos 30 aos 60°; nos anéis primeiro e terceiro existem padrões brancos e pretos que aumentam de tamanho de acordo com a excentricidade. Como esses padrões se reverterem com frequências distintas, respostas periféricas e centrais podem ser analisadas separadamente. O PEV “campo-específico” não é afetado em termos de latência pela vigabatrina, mas mostra redução de amplitudes. Esses autores examinaram 39 crianças (35 fizeram o PEV) e encontraram redução das amplitudes inferior a 10 µV nas respostas periféricas somadas nos eletrodos O1 e O2.

Avaliação do trecho retroquiasmático

Para estudar hemicampos são usados cinco ou seis canais e padrões com 56 minutos de arco. Além disso, o paciente deve realizar a fixação do monitor 1 grau lateralmente ao hemicampo estimulado, não podendo fazê-lo no centro do hemicampo. A resposta normal, complexa, é chamada paradoxal, porque surge do mesmo lado do hemicampo estimulado, sendo obtida, do outro lado, muitas vezes uma resposta invertida.

O estudo de hemicampos requer um adequado grau de colaboração do paciente. E, com esse grau, poder-se-á realizar a perimetria, que fornece melhor avaliação do campo visual. Na avaliação dos distúrbios retroquiasmáticos deve-se considerar o papel da magnificação foveal; assim, a poupança das fibras maculares acarretará respostas normais e, ao contrário, o seu envolvimento pode-se acompanhar de alteração do PEV-PR.

O córtex occipital mostra alto grau de variação anatômica e até entre os hemisférios cerebrais do mesmo indivíduo. Celesia *et al.*, em 1982, mostraram que é necessária lesão cortical bastante extensa para se alterar o PEV. Em um caso de cegueira cortical o PEV ainda se mostrava presente devido a uma ilhota de córtex funcionante. Na avaliação dos trechos retroquiasmático e cortical das vias ópticas o PEV deve ser complementado pela EEG e por exames de imagem.

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO (PEA)

Desde Jewett e Williston (1971) são conhecidas sete ondas originadas nas vias auditivas, ocorrendo com curta latência (inferior a 10 ms), amplitudes inferiores a 0,5 µV e numeradas em algarismos romanos de I a VII, constituindo o PEA de tronco cerebral (PEA-TC). Se o tempo de análise for prolongado para 50-100 ms, pode-se registrar a resposta originada em estruturas talamocorticais, o PEA de média latência (PEA-ML), com diversas ondas negativas e positivas: N0, P0, Na, Pa, Nb, nomenclatura proposta por Picton *et al.* Usando-se ainda maior tempo de análise obtém-se a resposta auditiva de longa latência (PEA-LL), constituída pelas ondas P1, N1, P2, N2 (Picton *et al.*), originadas provavelmente em áreas corticais de associação.

Origens do PEA-TC

Os estímulos auditivos, depois de atravessarem o ouvido externo, chegam à membrana timpânica. Dependendo da direção do deslocamento da membrana do fone de ouvido, também a membrana timpânica apresenta uma direção de deslocamento: a) o deslocamento para dentro da membrana timpânica é chamado de estímulo positivo ou por condensação; b) o deslocamento para fora é

chamado de estímulo negativo ou por rarefação; c) estímulos alternantes acarretam deslocamentos sucessivamente em direções diferentes. As respostas por rarefação e condensação mostram pequenas diferenças, inclusive de latências e, assim, também podem ser conceituados diferentes “canais” de processamento das informações auditivas.

A seguir, os estímulos atingem o ouvido médio e a cóclea, onde desencadeiam movimentos dos cílios das células ciliares externas e internas, gerando uma corrente que estimulará o nervo auditivo. Na cóclea, os sons de frequência mais baixa estimulam a parte apical, enquanto os sons de frequência mais alta, a parte basal. Os potenciais graduados gerados na cóclea são representados pelo coclear microfônico (CM) e pelo potencial de somação (PS). O estudo desses potenciais, junto ao PA do nervo auditivo, é objeto da eletrococleografia (ECoG).

São atribuídos os seguintes geradores às diversas ondas do PEA-TC:

- **Onda I:** representa o PA composto do nervo auditivo.
- **Onda II:** gerada no núcleo coclear, pode receber contribuição da porção intracraniana do nervo auditivo.
- **Onda III:** origina-se na região do complexo olivar superior e corpo trapezoidal, ipsi e contralateralmente à estimulação.
- **Onda IV:** origina-se na região do lemnisco e núcleo do lemnisco lateral, em nível pontino.
- **Onda V:** origina-se na região do colículo inferior.
- **Ondas VI e VII:** seus geradores são menos conhecidos; sugere-se que a onda VI é originada no tálamo (corpo geniculado medial).

É importante notar que o conceito de geradores das ondas I a VII é muito simplista e que deve representar apenas os geradores principais. Cada onda pode-se originar em mais de um trecho da via e cada trecho pode contribuir para mais de uma onda.

Realização do procedimento

São realizados 2.000 estímulos monoaurais com cliques por rarefação por meio de fones de ouvido (duração do clique = 100 μ s) e registro simultâneo em dois canais, ipsi e contralateral. Na orelha não testada é feito mascaramento por ruído branco (40 a 50 dBHL ou dBNA) (HL = “*hearing level*”; NA = nível de audição). O mascaramento é importante, porque as estruturas mediais da face atenuam cerca de 40 a 50 dB.

Determina-se o limiar auditivo subjetivo para cliques na orelha a ser testada e se acrescentam 60 dB. Repete-se o procedimento na outra orelha.

Achados normais

São medidas: latências absolutas das ondas I até VI (mais importantes: I, III e V) e latências interpicos (LIP) I-III, I-V e III-V. Quando existe perda auditiva ou se o exame é realizado em ambiente sem bom isolamento acústico, ocorre diminuição da intensidade do estímulo, o que acarreta aumento das latências absolutas. Mas esse aumento ocorre de modo uniforme, mantendo constantes as LIPs, que se mostram superiores na avaliação clínica dos pacientes. As LIPs são relativamente independentes de condições como sonolência, sono, anestesia e drogas sedativas em níveis terapêuticos.

Entre as LIP destacam-se:

- **I-III:** tempo de condução bulbo-pontino. Avalia a latência entre o nervo auditivo e o complexo olivar superior na porção caudal da ponte.
- **III-V:** tempo de condução ponto-mesencefálico. Avalia a latência entre o complexo olivar superior na porção caudal da ponte e o colículo inferior no mesencéfalo.

- **I-V**: avalia a latência entre o nervo auditivo e o colículo inferior no mesencéfalo, sendo chamada de tempo de condução central por indicar aproximadamente o tempo de condução no tronco cerebral, analisado pelas vias auditivas.

São também avaliadas diferenças interaurais de latências, comparando resultados no exame dos dois ouvidos, e que podem indicar distúrbio quando significativamente aumentadas.

Vários autores advogam avaliação da relação de amplitudes IV-V/I, cujo valor normal é acima de 1 (a amplitude do complexo IV-V é maior do que a amplitude da onda I); os valores entre 0,5 e 1 são suspeitos, e abaixo de 0,5 são considerados anormais. Não se recomenda o uso de amplitudes absolutas na avaliação clínica de pacientes devido à ocorrência de ruídos. Stockard *et al.* afirmaram que, para avaliar a amplitude relativa IV-V/I, pode ser necessário sedar o paciente, caso contrário os resultados não serão confiáveis.

Estudos maturacionais

Starr *et al.*, em 1977, estudaram crianças com idade gestacional (IG) entre 25 e 44 semanas e destacaram que a falta de respostas antes de 28 semanas nem sempre é patológica, pois pode aparecer depois. Com o aumento da IG ocorre diminuição de latências, não contínua, mostrando a maior variação ao redor de 34 semanas. A maturação não depende de se o desenvolvimento é intra ou extrauterino, e sim da IG.

Salamy e McKean (1976) estudaram o PEA-TC em recém-nascidos e às idades de 6 semanas, 3 meses, 6 meses e 1 ano. Observaram que a transmissão periférica (latência da onda I) e o tempo de condução central (LIP I-V) mostravam diferentes tempos de maturação; com 6 semanas a onda I mostrou valores do adulto, enquanto a LIP I-V só atingiu esses valores após 1 ano de idade. No PEA-TC os valores do adulto são atingidos entre 12 e 18 meses de idade.

Uso clínico dos PEA-TC

O PEA-TC tem duas abordagens clínicas: a neurológica e a otológica. Na abordagem neurológica as perguntas são: Existe um distúrbio da condução nas vias auditivas no tronco cerebral? Qual o nível desse distúrbio? Para avaliar essa condução, é importante que as vias de cada ouvido recebam estímulos equivalentes, isto é, sejam estimuladas com a mesma intensidade (60 dB SL) acima do limiar. Na abordagem otológica as perguntas são: Qual o limiar auditivo? Qual o distúrbio otológico? Nesse caso procura-se estudar como as vias auditivas respondem às diferentes intensidades fixas dos cliques, como, por exemplo, 80 – 60 – 40 e 20 dB HL.

Na **avaliação neurológica** o PEA-TC pode auxiliar na observação de diferentes patologias envolvendo as vias auditivas no tronco cerebral, seguir a evolução destas patologias, diferenciar comas medicamentosos ou metabólicos daqueles devidos a lesões estruturais e confirmar a morte do tronco cerebral nos casos com suspeita de morte encefálica.

Esclerose múltipla (EM)

O PEA-TC mostra variável incidência de anormalidades, segundo as diferentes formas clínicas de EM; para Chiappa, na forma definida ela é de 47%. As principais alterações são: aumento da LIP III-V, mais raramente da LIP I-III ou difuso da LIP I-V; ausência da onda V, das ondas III e V ou, mais raramente ainda, das ondas II, III e V (só onda I presente); aumento significativo da diferença interaural de latências; inversão da relação IV-V/I de amplitudes, normalmente maior do que 1. Cutler *et al.* afirmaram que, apesar de a ressonância ser melhor para detectar lesões múltiplas, o PEA-TC parece ser mais sensível para detectar lesões no tronco cerebral.

Gliomas do tronco encefálico

Podem mostrar anormalidades do PEA-TC se as vias auditivas forem acometidas em seu trajeto.

a. **Neurinoma do acústico:** o PEA-TC pode auxiliar no diagnóstico daqueles muito pequenos, não detectados à tomografia; segundo Mauguière e Fischer, em presença de surdez retrococlear, quando o PEA-TC foi anormal, 60% dos casos mostraram ser de neurinoma do acústico; entretanto, se o PEA-TC foi normal, o risco de se tratar de neurinoma foi inferior a 2 por mil.

b. **Avaliação de lesões vasculares vertebrobasilares:** como a síndrome de *locked-in* e outras envolvendo a circulação local, a persistência de respostas sugere aferências funcionantes.

c. **Comas:** o PEA-TC é pouco afetado por drogas em nível terapêutico e mesmo por anestesia. Se o PEA-TC for normal em paciente com EEG mostrando silêncio elétrico cerebral, pode-se levantar a suspeita de coma medicamentoso. Ao contrário, EEG com silêncio elétrico cerebral e PEA-TC mostrando apenas a onda I (gerada no nervo auditivo) é compatível com o diagnóstico de morte encefálica, mesmo em presença de drogas sedativas.

Na **avaliação otológica** a onda V goza da propriedade de ser a última a desaparecer quando se diminui a intensidade dos cliques. Essa propriedade é utilizada na audiometria de tronco cerebral (em inglês, BERA: *brainstem evoked response audiometry*). A latência absoluta da onda V aumenta quando se diminui a intensidade dos cliques e podem ser construídos gráficos da função latência/intensidade com valores normativos.

No BERA faz-se estimulação monoaural com cliques por rarefação usando-se diferentes intensidades para se determinar o limiar objetivo, que varia +/- 20 dB em relação aos valores da audiometria tonal. Se não houver respostas com 80 dBHL, aumenta-se para o máximo de 105 dBHL. Nos distúrbios do tipo condutivo (rolha de cera, otites médias), ocorre aumento das latências absolutas, desde a onda I, inclusive (LIP normais), e o limiar objetivo a cliques mostra-se aumentado para 50 a 60 dBHL. Nos distúrbios neurossensoriais os limiares estão maiores, podem faltar ondas (como a I) e até todas as respostas. A ocorrência de recrutamento (valores quase iguais da latência da onda V quando se diminuem as intensidades e há desaparecimento súbito dessa onda) sugere distúrbio coclear. Na lesão retrococlear podem ser evidenciadas anormalidades de latências e amplitudes e mesmo ausência de picos do PEA-TC originados após, no local da lesão.

O BERA é usado na avaliação dos limiares auditivos em neonatos, lactentes e crianças muito pequenas para serem submetidas à audiometria convencional, em simuladores de qualquer idade e em populações especiais, como os com malformação do pavilhão auditivo. Tem importância prática o BERA em crianças que tiveram meningoencefalite bacteriana, devido ao elevado risco de sequelas auditivas.

Potencial evocado auditivo de média latência (PEA-ML)

Picton *et al.* (1974) sugeriram que o PEA-ML se origina em áreas talâmicas e no córtex auditivo primário, mas essa origem ainda é disputada, com a tendência a aceitar-se a onda Pa como originada no córtex auditivo primário. Enquanto os PEA-TCs requerem, para sua obtenção, sinais acústicos de início rápido (como os cliques) que acarretam descargas síncronas, os PEA-MLs podem também ser gerados por sinais de início gradual (como os tons), pois a dispersão temporal dos eventos não é tão crítica.

POTENCIAL EVOCADO SOMATOSSENSITIVO (PESS)

Tipos e locais de estímulos

Os estímulos somatossensitivos são aplicados nas proximidades de qualquer tronco nervoso, colocando-se os eletrodos de estímulo na pele ou usando-se tipos especiais de eletrodos de estimulação como o anular, de agulha etc. Os estímulos elétricos são os preferidos, pois melhor conseguem sincronizar os impulsos responsáveis pelo PESS. Estímulos mecânicos e vibratórios são menos eficientes.

Os eletrodos de registro podem ser colocados na periferia (em proximidade a troncos nervosos), na coluna vertebral (próximos à medula espinal) e sobre o couro cabeludo (respostas corticais e subcorticais).

Nervos mistos são os mais estudados, pois, com intensidades acima do limiar motor, a eficiência da estimulação pode ser controlada. Principais nervos mistos: mediano no punho (PESS-M) e tibial posterior na altura do maléolo interno (PESS-TP). Nos nervos mistos, três tipos de fibras grossas mielinizadas conduzem os impulsos do PESS: fibras aferentes musculares proprioceptivas Ia e Ib – as mais importantes; fibras aferentes cutâneas, exteroceptivas, do tipo II; fibras motoras (condução antidrômica).

Os nervos sensitivos também podem ser estudados: digitais da mão, sural, safeno interno e peroneal superficial nos membros inferiores. Determina-se o limiar sensitivo e se estimula com intensidade 2,5 a 3 vezes maior.

Vias do PESS

Pelas fibras grossas mielinizadas os impulsos vão ao gânglio dorsal; os prolongamentos centrais sobem pelo cordão posterior na medula até atingir os núcleos grácil (membros inferiores) e cuneiforme (membros superiores), no bulbo, onde fazem sinapse com o segundo neurônio da via. Daí os impulsos cruzam para o lado oposto e, pelo lemnisco medial, vão ao núcleo VPL do tálamo. Ascendem pela radiação talâmica e fazem sinapse no córtex com células estreladas espinhosas e, a seguir, com as células piramidais do córtex parietal somatossensitivo (áreas 3, 2, 1). Os impulsos atingem também outras áreas corticais, principalmente frontais (pré-rolândicas).

Fatores biológicos que influenciam o PESS

Idade

Têm importância tanto aspectos maturacionais como os ligados às idades avançadas; valores adultos são atingidos por volta dos 7-8 anos de idade. Estimulando-se o nervo peroneal foi observado que a velocidade de condução periférica atinge valores dos adultos aos 3 anos, porém a velocidade de condução medular só o faz por volta dos 5 anos de idade. O aumento da velocidade foi correlacionado com o aumento de diâmetro das fibras nervosas e com mielinização e sinaptogênese progressivas.

Temperatura

Para cada diminuição de 1°C na temperatura ocorre uma diminuição aproximada de 3 m/s na velocidade de condução sensitiva no membro estimulado.

Comprimento da via: avaliado pela estatura do paciente

As latências interpicos (LIP) são preferíveis na análise clínica dos pacientes, porque praticamente não sofrem a influência da temperatura e do comprimento da via.

PESS-Mediano: origem das ondas e procedimento

N9: pico negativo aos 9 ms, representa o potencial de ação composto do nervo, gerado no plexo braquial e registrado sob o eletrodo da periferia colocado na fossa supraclavicular (ponto de Erb).

P9: *far-field* que ocorre pouco antes do N9, gerado na porção distal do plexo braquial.

P11: *far-field* aos 11 ms, provavelmente gerado no cordão posterior na medula cervical; é inconstante. Pode corresponder ao N11 cervical.

N13 cervical: gerado em nível segmentar cervical baixo posterior por potenciais pós-sinápticos na substância cinzenta da medula espinal. Na região cervical anterior é registrado o P13 cervical como o polo positivo de um dipolo localizado nessa área.

P13 e P14 ou complexo P13-14: registrados sobre o couro cabeludo como campos a distância, são gerados provavelmente em diferentes níveis do lemnisco medial, na porção caudal do tronco cerebral. É diferente das respostas cervicais N13/P13 segmentares. Para alguns autores, o P13 é gerado ao nível do forame magno, abaixo do núcleo cuneiforme, por fibras que chegam ao núcleo, e o P14 seria gerado em nível mais alto no lemnisco medial. Discute-se se os geradores são simples ou múltiplos em série.

N18: *far-field* registrado como negatividade ampla sobre o escalpo, parece refletir geradores situados no tronco cerebral, possivelmente em nível bulbar, no núcleo cuneiforme.

N20 e P25: *near-field* registrados sobre a área parietal somatossensitiva primária contralateral ao lado estimulado. Para alguns autores, N20 seria originado na radiação talamocortical.

P20 e N30: respostas corticais registradas sobre as áreas frontais (pré-rolândicas), parecendo ser independentes das respostas parietais.

Procedimento: o PESS-M é obtido após 500 estímulos elétricos com duração de 100 µs, aplicados unilateralmente no nervo mediano no punho por meio de eletrodo em barra, orientado com anodo em situação distal; intensidade: pouco acima do limiar motor, o que permite observar os movimentos produzidos pelo músculo abdutor do polegar; é sugerida montagem em quatro canais, o que tem a vantagem de várias ondas vistas em mais de um canal:

I = [Cv6 – Cva]: ondas N11 e N13 cervical;

II = [Erb – Fz]: ondas N9, P13, P14, N18, P20 e N30 frontais;

III = [CPc – Fz]: ondas N20 e P25;

IV = [CPc – Ac]: ondas P13, P14, N18, N20 e P25.

PESS-tibial posterior: origem das ondas e procedimento

N10: resposta registrada em nível periférico, no cavo poplíteo.

P19 e N22: o nervo tibial posterior entra na medula espinal de L5 a S1 e as ondas são registradas em L3 com referência na região umbilical. A onda P19 teria origem nas raízes dorsais da cauda equina, enquanto N22 seria análogo à onda N13 cervical, tratando-se de componente pós-sináptico segmentar. Os PESSs na coluna cervical são de pequena amplitude e difícil registro em adultos, mas em crianças podem ter maior amplitude.

P17, P24 e P30: *far-fields* registrados sobre o couro cabeludo; o P17 (análogo ao P9 do nervo mediano) origina-se na região onde o nervo ciático entra no osso pélvico, passando pelo forame ciático. O P24 é análogo ao P13 do nervo mediano e o P30, ao P14 lemniscal.

N34: descrita como resposta subcortical, registrada entre um eletrodo cervical posterior (Cv6) e Fz; sugere-se que é análogo à onda N18 do nervo mediano.

Respostas corticais: tem morfologia de “W”, com os componentes N35-P40-N50-P60-N70 e se aceita que P40 representa a chegada dos impulsos ao córtex parietal somatossensitiva. A resposta cortical mostra lateralização paradoxal, com maior amplitude ipsilateral ao membro estimulado, pela orientação espacial do dipolo gerador. A origem de N50, P60 e N70 é discutida.

Procedimento: Chiappa afirma que existem tantas técnicas para estudar membros inferiores quanto investigadores, o que não constitui surpresa, por se tratar de via bastante longa e que pode ser avaliada por meio de diferentes montagens, de acordo com a pergunta a ser respondida. Com quatro canais, pode ser usada a montagem:

I = [cavo poplíteo]: onda N10;

II = [L3 – umbilical]: ondas P19 e N22 lombar;

III = [Cv6 – Fz]: ondas P30 e N34;

IV = [CPz – Fz]: ondas N35, P40, N50, P60 e N70.

São aplicados 500 estímulos elétricos com duração de 200 µs unilateralmente no maléolo interno por meio de eletrodo em barra, orientado com anodo em situação distal; intensidade: pouco acima do limiar motor, podendo-se observar os movimentos dos músculos flexores do hálux e dos dedos do pé.

Uso clínico dos PESSs

O PESS se altera nos distúrbios das vias da sensibilidade profunda lemniscal artrestésica, vibratória e estereognósica, enquanto as lesões espinotalâmicas com déficit da sensibilidade termodolorosa praticamente não o modificam.

Avaliação de lesões periféricas

Com neuropatias menos intensas pode-se observar aumento das latências absolutas desde a resposta periférica (N9 ou N10), por vezes com redução de amplitudes. Se o comprometimento for intenso, desaparece a resposta periférica. Se o comprometimento for parcial, pode persistir a resposta cortical (efeito de “amplificação” no sistema nervoso central [SNC]), permitindo determinar de modo indireto a velocidade de condução sensitiva.

Avaliação de lesões pré- e pós-ganglionares

O gânglio dorsal representa um divisor. Nas lesões distais as fibras são interrompidas, pois há descontinuidade com o corpo celular e ocorre denervação parcial (diminuição da amplitude proporcional ao grau de lesão) ou denervação total (ausência da onda N9). Nas lesões proximais, como nas avulsões radiculares, ocorre interrupção entre o gânglio dorsal e a medula espinal. A onda N9 pode persistir se o corpo celular estiver preservado, e os axônios mantiverem o trofismo. Os componentes centrais desaparecem.

a. **Radiculopatias e radiculomielopatias:** o PESS pode mostrar alterações quando ocorrer mielopatia associada, com distúrbio cordonal posterior; a estimulação do nervo mediano mostra N9 presente e os componentes centrais desaparecendo ou ocorrendo com latência aumentada (aumento da LIP N9-P13 e N9-P14). Nas radiculopatias é difícil avaliar os PESSs, pois os impulsos entram por várias raízes (C5 – C8 para o nervo mediano e L5 – S1 para o nervo tibial posterior). Alguns autores têm proposto avaliação dermatômica, porém esta também mostra certo grau de superposição.

b. **Trauma raquimedular (TRM):** o PESS permite avaliar condução em tratos atravessando o local da lesão, com alterações dependendo de lesões completas ou incompletas. Apesar de mostrar boa correlação com a gravidade da lesão, ainda existem controvérsias quanto ao valor prognóstico do PESS no TRM. A persistência do PESS poderia sugerir melhor prognóstico.

c. **Siringomielia:** Restuccia e Mauguière observaram alterações de amplitude ou ausência do N13 cervical em 83% dos pacientes com siringomielia. Encontraram também correlação significativa entre alterações sensitivas termodolorosas e N13 anormal, que se mostrou índice confiável da disfunção da substância cinzenta.

Lesões afetando as vias lemniscais ou a substância branca

Podem abolir ou retardar o N20 (aumento da LIP P13-N20), permitindo avaliar doenças desmielinizantes (EM), comas, lesões infiltrativas, tumorais e distúrbios vasculares. Os PESSs mostram maior incidência de alterações quando existem queixas indicativas de envolvimento dessas vias, como o sinal de Lhermitte e as parestesias. Na síndrome de *locked-in* a persistência do PESS pode indicar a presença de aferências funcionantes para o córtex parietal. As alterações do PESS-M na EM são: aumento da LIP P13-N20 (tempo de condução central) de forma uni ou bilateral, simétrica ou assimétrica; ausência uni ou bilateral das ondas N20 e P25; mais raramente, aumento da LIP N9-P13 e N9-P14, que avalia o tempo de condução entre o plexo braquial (periferia) e o nível lemniscal no forame magno; aumento significativo da diferença de latências entre os dois lados.

As alterações do PESS-TP na EM são: a) aumento de latência da onda P40 cortical, uni ou bilateral, simétrico ou assimétrico; b) ausência de respostas replicáveis; c) alterações em nível medular, com o PESS-M podendo estar normal.

PESS gigante

A amplitude da resposta cortical pode-se mostrar aumentada em doenças com mioclonias, como a epilepsia mioclônica progressiva. Também se observa PESS-TP gigante à percussão patelar e plantar em crianças com aumento fisiológico da excitabilidade cortical.

AValiação Multimodal

Nas doenças que acometem o SNC de modo difuso, como a EM e os comas, é importante avaliar com várias modalidades de PE – avaliação multimodal.

O diagnóstico da EM é clínico; os pacientes mostram um acometimento múltiplo do sistema nervoso, com sinais e/ou sintomas típicos. Não são típicas da EM: lesões na substância cinzenta, lesões periféricas, cefaleia, convulsões, alterações da consciência. Quadros bem estabelecidos não apresentam problemas diagnósticos. Porém muitas vezes o paciente se apresenta com o primeiro surto, com sintomas ou sinais isolados. É importante definir: o suporte laboratorial, dado pela alteração das bandas oligoclonais e aumento da produção de imunoglobulina classe G (IgG) no líquido cefalorraquiano (LCR); as evidências paraclínicas de lesão, observadas com os PEs e a ressonância magnética (RM). Deve-se lembrar que a informação mais “anatômica” da RM não é superponível à mais “fisiológica” dos PEs e vice-versa. Assim: a) na avaliação das vias ópticas, o PEV-PR se mostra superior; b) se as vias auditivas no tronco cerebral estiverem envolvidas, o PEA-TC é importante; c) a avaliação das vias somatossensitivas envolve menores custos; d) a RM mostra alterações em áreas não atravessadas pelos PEs.

Nos axônios desmielinizados ocorrem: diminuição da velocidade de condução; aumento da dispersão temporal dos estímulos, com as fibras nervosas conduzindo em diferentes velocidades; falhas e bloqueios de condução; aumento da sensibilidade a influências exógenas, como aumento de temperatura, alterações iônicas etc.

A incidência das alterações dos PEs na EM depende: da forma da EM, maior nas definidas; da presença de sintomas ou sinais referentes à via estudada; do tipo de PE estudado. Questiona-se incluir o PEA-TC com a menor incidência de anormalidades e também o PESS-TP se houver mielopatia; da metodologia, pois o PEV-PR é bastante superior ao *flash*. A maior incidência de alterações ocorre no PEV-PR, seguindo-se o PESS-TP.

a. **PE e evolução:** os PEs em adultos normais são bastante estáveis ao longo dos anos, permitindo seu uso como marcador biológico. O exame seriado pode mostrar respostas pioradas ou inalteradas,

sinalizando a progressão da doença e uma resposta normal pode alterar-se com o tempo. Mais raramente pode ocorrer recuperação ou melhora dos PEs, possivelmente decorrente de melhoras no bloqueio e em outros fatores da transmissão dos impulsos.

b. **Comas:** a combinação da avaliação multimodal dos PEs com a EEG pode fornecer indicações diagnósticas e prognósticas. A EEG avalia funções hemisféricas, enquanto os PEs estudam vias subcorticais, mostrando três “sondas” cruzando o sistema nervoso: uma horizontal – PEV-F; uma vertical – PESS-M; e outra que avalia o tronco encefálico – PEA-TC.

Valor diagnóstico dos PE

Detecção de alterações específicas a cada via

a. No trauma cranioencefálico o PEV-F avalia se o nervo óptico foi lesado por fratura de órbita; b) o PESS-M e o PESS-TP avaliam lesões periféricas, radiculares e raquimedulares; c) não é rara a alteração do PEA-TC por lesões periféricas, mas, no paciente em coma, não é prioritária a determinação de limiares auditivos. Entretanto informações sobre lesões otológicas podem orientar tentativas de comunicação com um paciente em coma ou torporoso.

Nível de comprometimento neurofisiológico

O valor pode ser demonstrado em paciente com morte isolada do tronco cerebral (ausência do PEA-TC e do PESS-M, preservação do PEV-F, cuja via passa acima do tronco cerebral e da EEG).

Diagnóstico da morte encefálica

O PEA-TC mostrará no máximo a onda I, o PEV-F e o ERG, e o PESS-M somente a onda N9 periférica; um terço destes pode mostrar a onda P13 do PESS-M, devido a variações da circulação local ao nível do forame magno. A maior utilidade reside nos pacientes com doses elevadas de sedação, ainda sem tempo para sua eliminação; os PEs são resistentes à ação de drogas e podem confirmar a ausência de funções encefálicas.

Valor prognóstico dos PEs nos pacientes em coma

É a mais importante indicação.

a. Prognóstico de longo prazo envolvendo a qualidade de vida após 6 a 12 meses: esses indicadores ainda não estão estabelecidos.

b. Sobrevida do paciente: existem indicadores clínicos que sugerem a sobrevivência do paciente, como a escala de coma de Glasgow (GCS); GCS entre 9 e 13 corresponde usualmente a bom prognóstico; valores inferiores a 4 denunciam mau prognóstico; porém, valores intermediários entre 4 e 8 não permitem estabelecer o prognóstico com o mesmo grau de acerto. É nessa faixa que atua a avaliação neurofisiológica por meio do PE multimodal.

PESS-M: é o mais importante dos PEs quanto ao prognóstico, e nele deve recair a escolha se feita a opção de usar apenas um PE. Se as respostas (tálamo)corticais N20/P25 estiverem ausentes, haverá forte correlação com mau prognóstico e a evolução se dará, na “melhor” das hipóteses, para EVP. No paciente que evolui para EVP é frequente a EEG muito alterada, PEV-F e PESS-M sem respostas corticais e PEA-TC normal.

Se o PESS-M (sem trauma raquimedular cervical) mostrar apenas ondas N9 periféricas, faltando todas as demais, pode já existir morte encefálica.

Se o PESS-M for bilateralmente normal ou apenas discretamente alterado, a evolução usualmente será boa, achado de bom prognóstico na fase aguda.

Se o PESS-M mostrar alteração parcial ou unilateral, com aumento da LIP P13-N20 ou redução da amplitude N20/P25, esse achado tem valor prognóstico intermediário.

PEA-TC: se o PEA-TC for anormal no tronco cerebral, assinalando uma lesão nesse nível, o prognóstico será usualmente ruim, como clinicamente esperado. Se o PEA-TC for normal, a evolução dependerá de outros fatores, como o resultado do PESS-M.

PEV-F: além de mostrar alterações do nervo óptico nas fraturas da órbita, nos comas o PEV-F se comporta de forma análoga ao PESS-M, traduzindo distúrbios na substância branca hemisférica e mostra sensibilidade especial na anoxia cerebral, sendo o primeiro dos PEs a se alterar.

A análise de falhas do valor prognóstico dos PEs permitiu identificar alguns mecanismos:

- Os PEs podem falhar nos registros obtidos precocemente (horas após um TCE), quando o quadro clínico ainda não está estabilizado; recomenda-se sua realização no segundo ou terceiro dia.
- Superposição de complicações neurológicas na evolução, como as isquemias secundárias.
- Em crianças, o SNC parece ser mais “resistente” às agressões.

Gütling *et al.* compararam índices prognósticos corretos: de 72% com a GCS; de 82% com o tempo de condução central (TCC) do PESS-M; de 92% usando reatividade na EEG e de 98% combinando reatividade na EEG com TCC do PESS-M.

POTENCIAIS COGNITIVOS

PE também podem ser classificados de acordo com o modo de geração:

PEs relacionados com estímulos ou PEs exógenos (*stimulus related EP*)

PEs sensoriais, como PEV, PEA, PESS e PE motor.

PEs relacionados com eventos, PEs endógenos ou PEs cognitivos (*event related EP*)

P300, variação negativa contingente (*contingent negative variation* (VNC), descrito por Grey Walter *et al.* em 1964), *movement-related potentials* “(como o *bereitschaftspotential*), *mismatch negativity* (MMN) (Naatanen, 1992) e N400 (Kutas e Hillyard, 1980).

Em geral os PEs endógenos têm latências maiores, maiores amplitudes e frequências mais lentas do que os exógenos. Devem ser registrados com o sujeito acordado e atento, e as latências e amplitudes podem ser afetadas pelo estado psicológico, incluindo experiências prévias e expectativas. Existem mais técnicas do que é possível avaliar, pois são praticamente infinitas as variações de parâmetros. Entretanto, são pouco afetados pelas características físicas dos estímulos; existem P300 V, P300 A e P300 SS. Seu maior interesse reside em pesquisa, procurando estudar e conhecer o funcionamento do SNC. Existem diferenças estatísticas entre populações, porém não permitem diagnóstico em situações individuais, traduzindo escasso uso clínico.

O PE cognitivo mais conhecido é o P300 ou P3, onda positiva máxima na linha média, com latência entre 250 e 600 ms, dependendo dos parâmetros usados. O protocolo clássico é o P300 auditivo (*auditory oddball paradigm*), que consiste na apresentação de um estímulo inesperado ou raro entremeado de forma randômica a estímulos frequentes (Sutton *et al.*, 1965).

O estímulo inesperado pode diferir em termos de frequência ou intensidade e também pode ser usada a ausência do estímulo em uma sequência esperada; o grau de complexidade pode variar:

músicos podem ser testados com tons mostrando mínima diferença (“ouvidos treinados”).

Os geradores do P300 não são conhecidos com exatidão, pois atividade neuronal foi identificada em regiões como lóbulo parietal inferior, lobo frontal, hipocampo, lobo temporal médio, além de outras estruturas límbicas e locus cerúleo. A relação com o lobo temporal médio parece pouco importante, pois lobectomia temporal não afeta o P300. Igualmente, lesões da parte lateral do lobo parietal não afetam o P300. É favorecida a hipótese de geradores múltiplos, pois lesões do lobo frontal atenuam P3a, enquanto pacientes com lesões na junção temporoparietal têm atenuados P3a e P3b.

N. Squires *et al.* (1975) definiram a existência de operadores independentes: um estímulo inesperado gera a onda P3a (independente de uma tarefa relevante), que é mais precoce e mais frontal; uma tarefa relevante gera o componente P3b, mais tardio e com máximo parietal. Presume-se que na rotina o P3 é a soma desses dois componentes.

A latência do P300 diminui com a idade, até os 15 anos; a partir daí a latência aumenta progressivamente, mostrando relação aproximadamente linear, como os propostos em 1982 por Sydulko *et al.* (1,1 ms/ano) e em 1978 por Goodin *et al.* (1,64 ms/ano). A amplitude do P300 é bastante variável em função do protocolo utilizado, reduzindo o seu uso clínico.

É referida alteração do P300 nas demências, ocorrendo aumento de latências quando em comparação com controles. Entretanto isto é válido principalmente para as formas moderada e severa da demência. O P300 não parece funcionar na fase inicial (como todos os outros métodos), o que pode reduzir seu interesse em tentar diferenciar depressão e demência, especialmente nos casos leves.

REFERÊNCIAS

Bogacz, J. Los potenciales evocados en el hombre. Significación y aplicaciones clínicas. Buenos Aires: El Ateneo, 1985; 158.

Chiappa, KH. Evoked potentials in clinical medicine, 3 ed., Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:710.

Desmedt, JE, Somatosensory evoked potentials in man Rémond, A, eds. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology; vol. 9. Elsevier, Amsterdam, 1971.:347.

Luccas, FJC. Potenciais evocados (PE). In: Diamant A, Cypel S, Reed UC, eds. *Neurologia Infantil*. 5ª ed. São Paulo: Livraria Atheneu; 2010:253–298.

Luccas, FJC, Lopes, JA, et al. Monitorização eletrofisiológica. In: Stávale MA, ed. *Bases da terapia intensiva neurológica*. São Paulo: Livraria Santos; 1996:471–506.

Misulis, KE. Spehlmann's evoked potential primer, 2nd ed., Boston: Butterworth-Heinemann; 1994:243.

CAPÍTULO 9

Eletroneuromiografia

Paulo Kimaid

A eletroneuromiografia (ENMG), considerada uma extensão do exame neurológico, compreende o registro gráfico da atividade elétrica dos nervos (condução nervosa) e dos músculos (eletromiografia).

Tem como objetivo auxiliar o diagnóstico clínico das doenças que acometem o sistema nervoso periférico. A formação do médico-neurofisiologista clínico, profissional habilitado a realizar o estudo eletroneuromiográfico, pressupõe formação prévia em neurologia clínica com conhecimentos de anatomia, fisiologia e patologia de músculos e nervos.

Historicamente, os primeiros registros da atividade elétrica muscular precederam os registros de condução nervosa em quase uma década, entretanto, na prática clínica, realizam-se em primeira análise os estudos de condução nervosa seguindo-se o estudo da atividade muscular. A ENMG é programada de acordo com a avaliação neurológica prévia e pode mudar completamente durante sua realização, requerendo técnicas diferentes ou estudo de outros nervos e segmentos inicialmente não previstos, o que confere ao procedimento características que não permitem o estabelecimento de protocolos fixos ou a avaliação por telemedicina.

Os estudos de condução nervosa utilizam diferentes técnicas, cada uma com um objetivo, mas as medições levam em consideração alguns parâmetros com o mesmo conceito: latência é o tempo decorrido entre o ponto de estímulo e o início ou entre o pico do potencial sensitivo e o início do potencial motor; amplitude é definida como a voltagem entre o início do potencial e seu pico negativo (base-pico), ou a diferença de voltagem entre o pico negativo e o positivo (pico a pico); velocidade de condução pode ser calculada dividindo-se a distância entre o ponto de estímulo e o ponto de captação pela sua latência (sensitivo), ou dividindo-se a distância entre dois pontos de estímulo pela latência diferencial; duração é a diferença de tempo decorrido entre a latência de início do potencial e a latência final do potencial ([Figuras 9.1 e 9.2](#)).

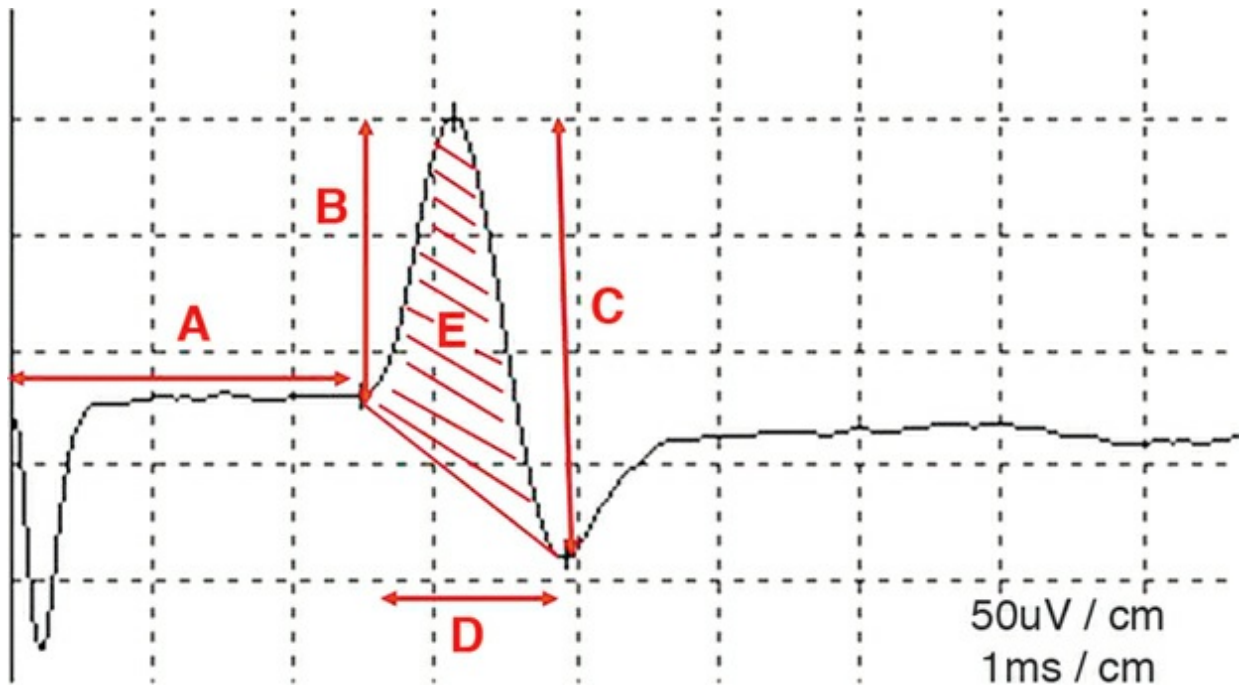


FIGURA 9.1 A: Latência; B: Amplitude (base-pico); C: Amplitude (pico-pico); D: Duração; E: Área.

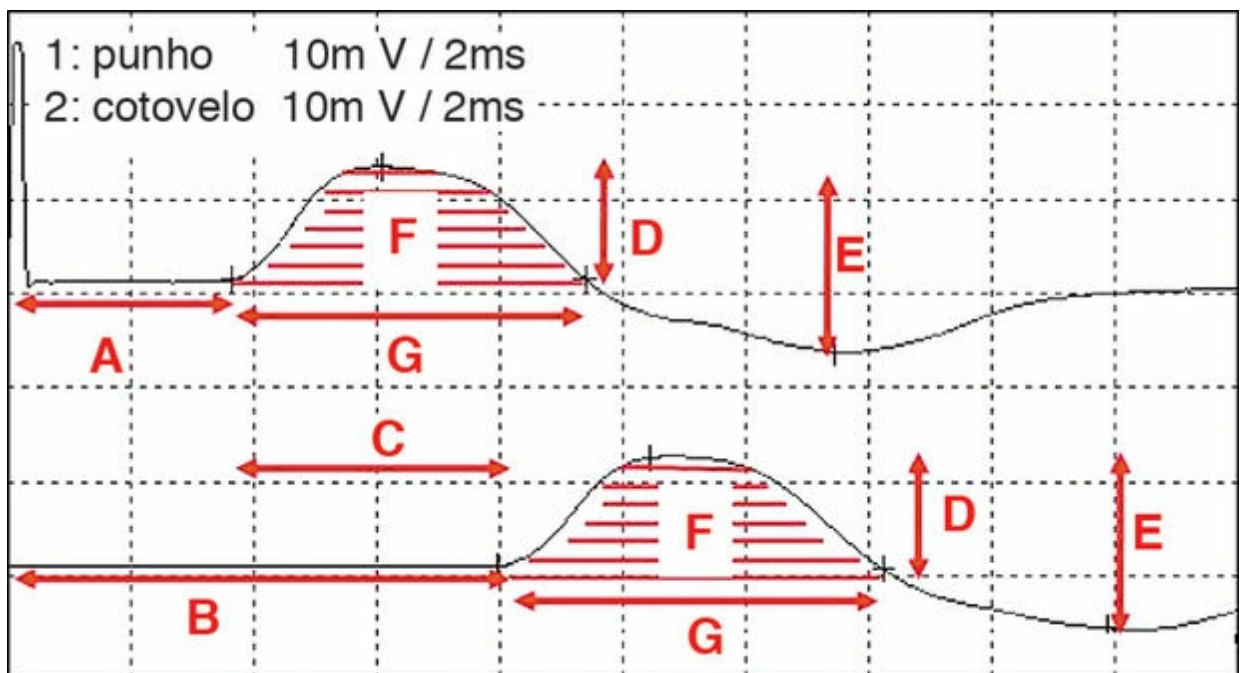


FIGURA 9.2 A: Latência distal; B: Latência proximal; C: Latência diferencial (B-A); D: Amplitude (base-pico); E: Amplitude (pico-pico); F: Área; G: Duração.

As técnicas a seguir são as mais utilizadas na prática diária.

CONDUÇÃO NERVOSA SENSITIVA (CNS)

A CNS permite estudo das fibras sensitivas mielínicas de grosso calibre ($A\alpha$ e $A\beta$).

Quando aplicamos um estímulo elétrico ao nervo periférico, originamos um potencial de ação que

tráfega nos dois sentidos, distal e proximal. Embora alguns nervos sejam apenas sensitivos (p. ex.: n. sural), outros são mistos e precisamos lançar mão de técnicas que permitam individualizar fibras sensitivas e motoras. Utilizando estas técnicas é possível estimular o tronco do nervo e captar o potencial de ação em nível periférico distal (sentido antidrômico) ou proximal (sentido ortodrômico). A escolha da técnica, antidrômica ou ortodrômica, cabe exclusivamente ao examinador, de acordo com a sua prática e necessidade, não implicando diferença no resultado, mas a comparação evolutiva dos parâmetros eletrofisiológicos deve ser feita entre exames realizados com técnicas semelhantes. Em indivíduos normais observamos potenciais mais largos e menores quanto mais distantes do estímulo os eletrodos de registro estiverem. Isso porque os potenciais de ação dos axônios possuem velocidades de condução diferentes e, no momento em que passam pelo eletrodo de registro em tempos diferentes, aumentam sua duração e, por cancelamento de fases, reduzem sua amplitude. Chamamos este fenômeno de **dispersão temporal**. Estudando-se diferentes pontos de estímulo e captação, podemos observar se os achados são focais, multifocais ou difusos. A função dos nervos sensitivos pode, portanto, ser objetivamente medida na CNS (Figura 9.3)

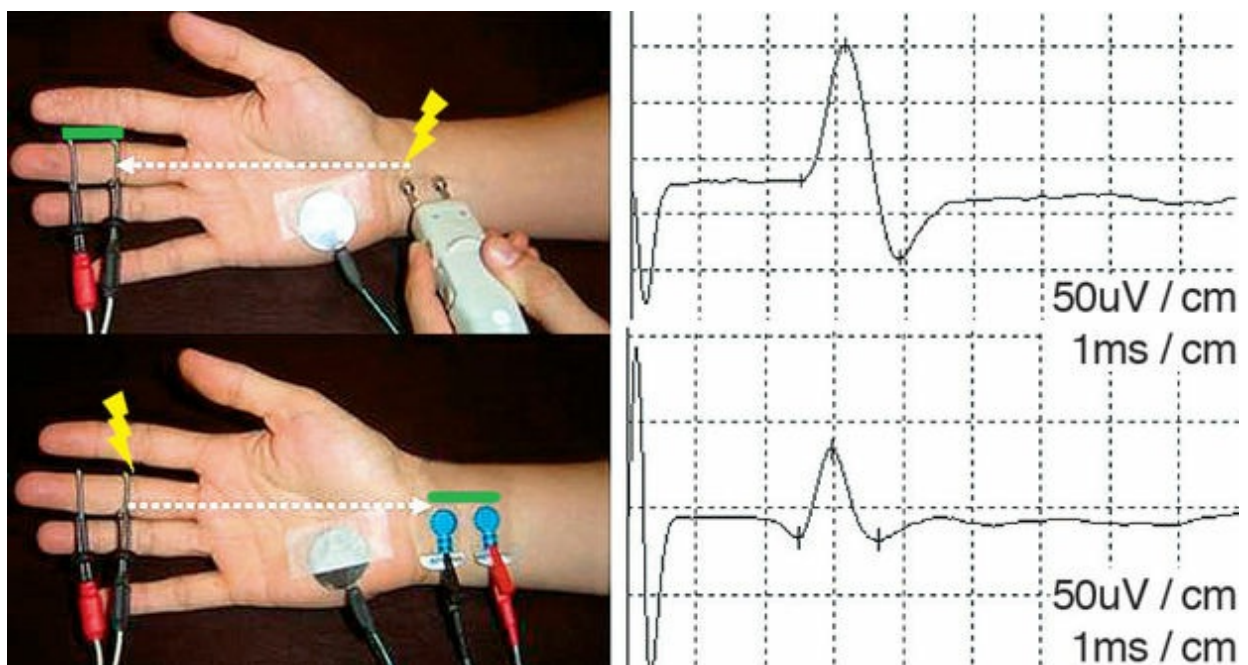


FIGURA 9.3 Condução nervosa sensitiva: técnicas antidrômica (acima) e ortodrômica (abaixo).

CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA (CNM)

A CNM permite o estudo das fibras mielínicas dos neurônios motores ($A\alpha$).

No estudo da CNM, o estímulo de um nervo gera um potencial de ação distal que alcança o músculo, ocasionando a contração quase síncrona de todas as fibras musculares por ele inervadas. Este potencial conjunto das fibras musculares é chamado potencial de ação muscular composto (PAMC), cujo registro no *display* do equipamento de eletromiografia (EMG) é conhecido como onda “M” (músculo). Os vários feixes axonais conduzem o estímulo em velocidades relativamente parecidas, o que gera uma discreta “dessincronização”, e, portanto, contração das fibras musculares com discreta diferença de tempo (dispersão temporal). Deve-se acrescentar ainda a dispersão temporal devido à despolarização da junção neuromuscular (JNM) também variável e à intensa redução da velocidade de

condução da fibra muscular, que também contribuem para a dispersão do PAMC. Eliminamos estas duas últimas variáveis estimulando o nervo em pelo menos dois pontos (um distal e outro proximal), com captação no mesmo músculo, e subtraindo a latência distal da latência proximal. A velocidade é calculada dividindo-se a distância entre os dois pontos de estímulo pela latência diferencial. Assim como na CNS, mudando-se os pontos de estímulo e captação, podemos observar se os achados são focais, multifocais ou difusos. A função dos nervos motores pode, portanto, ser objetivamente avaliada na CNM (Figura 9.4).

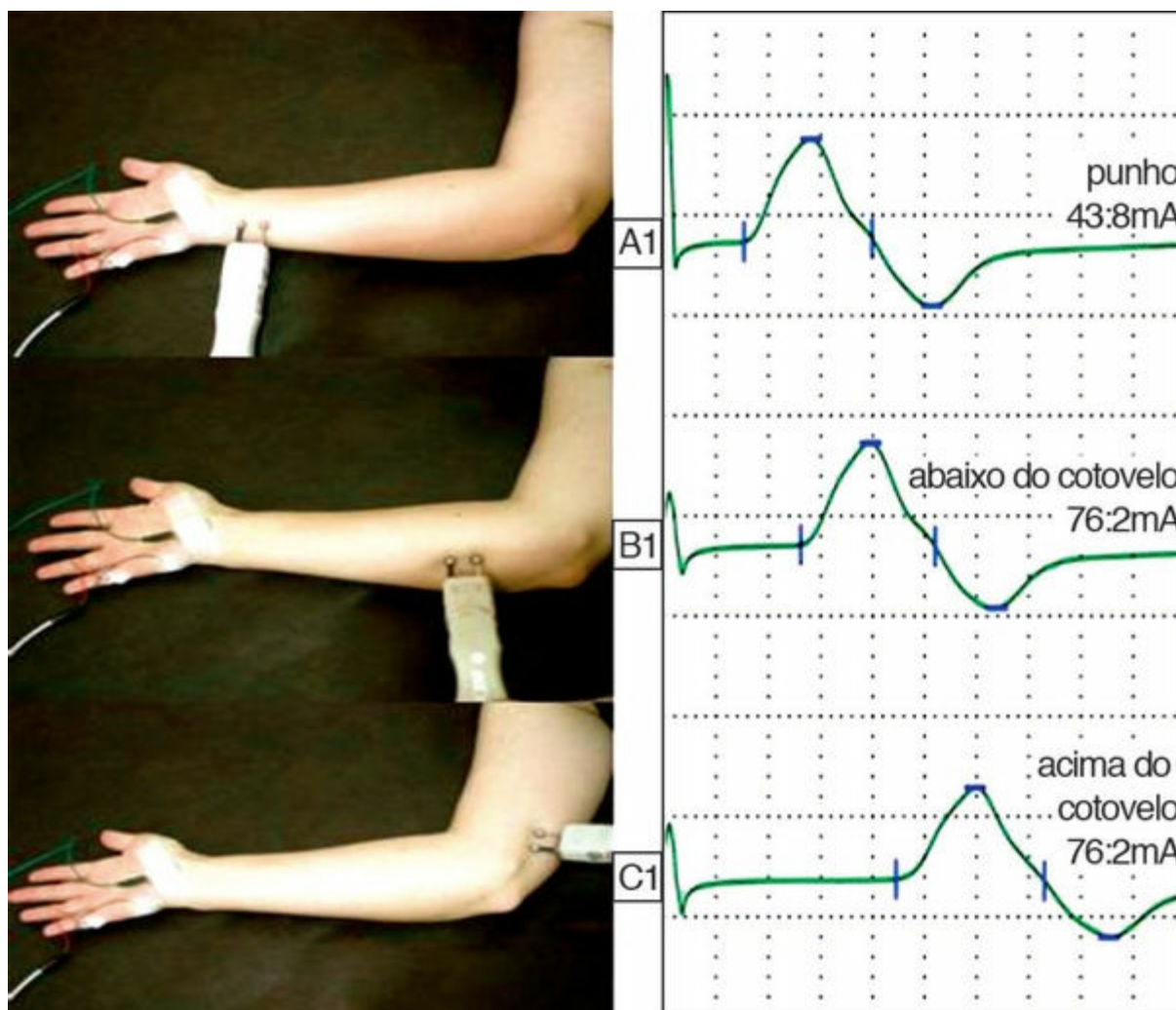


FIGURA 9.4 Condução nervosa motora (estímulo no punho A1, abaixo do cotovelo A2 e acima do cotovelo A3).

Com os estudos de condução nervosa podemos diferenciar o comprometimento axonal do mielínico. Os estudos de condução nervosa permitem avaliação das fibras mielinizadas, de condução rápida e calibre maior. As bainhas de mielina são isolantes e envolvem o axônio em segmentos curtos, deixando apenas um pequeno espaço entre elas, os nodos de Ranvier. O estímulo se propaga entre um nodo de Ranvier e outro, o que o torna mais rápido (condução eletrotônica). Quando as bainhas de mielina sofrem lesão (desmielinização), a condução eletrotônica se perde e a velocidade de condução de alguns axônios reduz no trecho desmielinizado ou até mesmo se perde (configurando um bloqueio de condução). Os estímulos alcançarão o músculo em tempos muito diversos, ou não o alcançarão, ocasionando a dispersão do PAMC, com redução da amplitude e da área, e sua fragmentação. Se o axônio se degenera, a corrente aplicada não despolariza o axônio a partir do ponto da degeneração,

não permitindo que o mesmo alcance o músculo. Consequentemente, não há contração de suas fibras musculares, e o PAMC terá reduzido número de fibras musculares na sua composição total. A amplitude reduz, embora a condução relativamente preservada das fibras restantes mantenha a velocidade quase inalterada (normal ou muito pouco reduzida). É importante lembrar que, em processos crônicos, a desmielinização costuma ser mais uniforme, preservando parcial ou totalmente a morfologia do PAMC, que estará com sua velocidade muito reduzida. Quando o processo crônico for axonal, os colaterais de reinervação tardia (veja, mais adiante, morfologia do PAUM) contraem as fibras musculares inicialmente desnervadas, não sendo observada alteração da amplitude do PAMC (Figura 9.5).

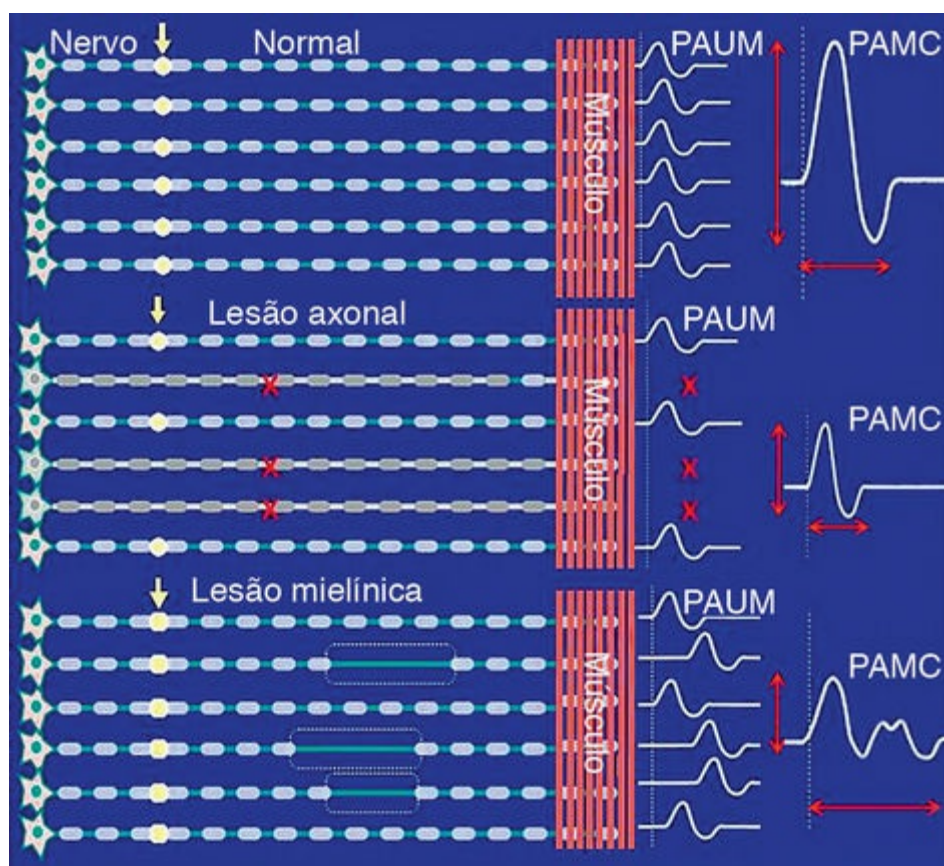


FIGURA 9.5 Condução nervosa motora: normal, lesão axonal e desmielinizante.

RESPOSTAS TARDIAS: ONDAS F

Estudos de onda F permitem avaliar o neurônio motor e seu axônio em toda a sua extensão e auxiliam na diferenciação entre doenças difusas e focais.

O potencial de ação proximal trafega em sentido antidrômico pelo neurônio motor α até seu corpo celular, excitando-o, e desencadeando um novo potencial de ação que retorna para a periferia até alcançar o músculo e originar outro PAMC chamado "F". A amplitude da onda F é reduzida (cerca de 5% da onda "M"), uma vez que o estímulo não excita todos os neurônios motores α . Apresenta ainda latência e morfologia variáveis devido à dispersão temporal natural dos potenciais que a originam. Nos estudos da onda F são necessários 10 estímulos repetidos para avaliação estatisticamente significativa de seus parâmetros. A presença da onda F também é função da excitabilidade do neurônio motor:

quanto maior sua frequência, maior a excitabilidade. Seus parâmetros variam conforme idade e estatura, devendo-se utilizar um nomograma para análise. Os parâmetros mais avaliados são as latências mínimas e médias absolutas e relativas ao membro contralateral, a persistência e a dispersão temporal.

RESPOSTAS TARDIAS: REFLEXO H

O equivalente clínico do reflexo H é o reflexo aquileu.

Quando um estímulo de baixa intensidade é aplicado em um nervo periférico, as fibras sensitivas Ia, de maior calibre, despolarizam primeiro. O potencial de ação proximal caminha em direção à medula e faz sinapse com o neurônio motor α , que despolariza e origina novo potencial de ação em direção ao músculo. O PAMC tardio originado deste reflexo monossináptico chama-se reflexo “H” em homenagem a Hoffmann. A amplitude da resposta H reduz à medida que aumentamos a intensidade do estímulo, pois ocorrem potenciais de ação simultâneos em axônios motores α e sensitivos Ia que irão colidir e se anular. Em condições normais, estímulos supramáximos não desencadeiam respostas H. Também é função da excitabilidade do sistema nervoso central (SNC). Em condições normais a resposta H pode ser registrada em diversos músculos nas crianças, mas, nos adultos, apenas no tríceps sural. Quando a resposta H aparece em músculos em que não é encontrada frequentemente ou persiste quando estímulos intensos são aplicados, dizemos que a função inibitória do SNC está reduzida. Seus parâmetros variam conforme idade e estatura, devendo-se utilizar um nomograma para análise. Os parâmetros mais avaliados são as latências e amplitudes absolutas e relativas ao membro contralateral, além da relação de amplitudes M/H (curva) ([Figura 9.6](#) – onda F e reflexo H).

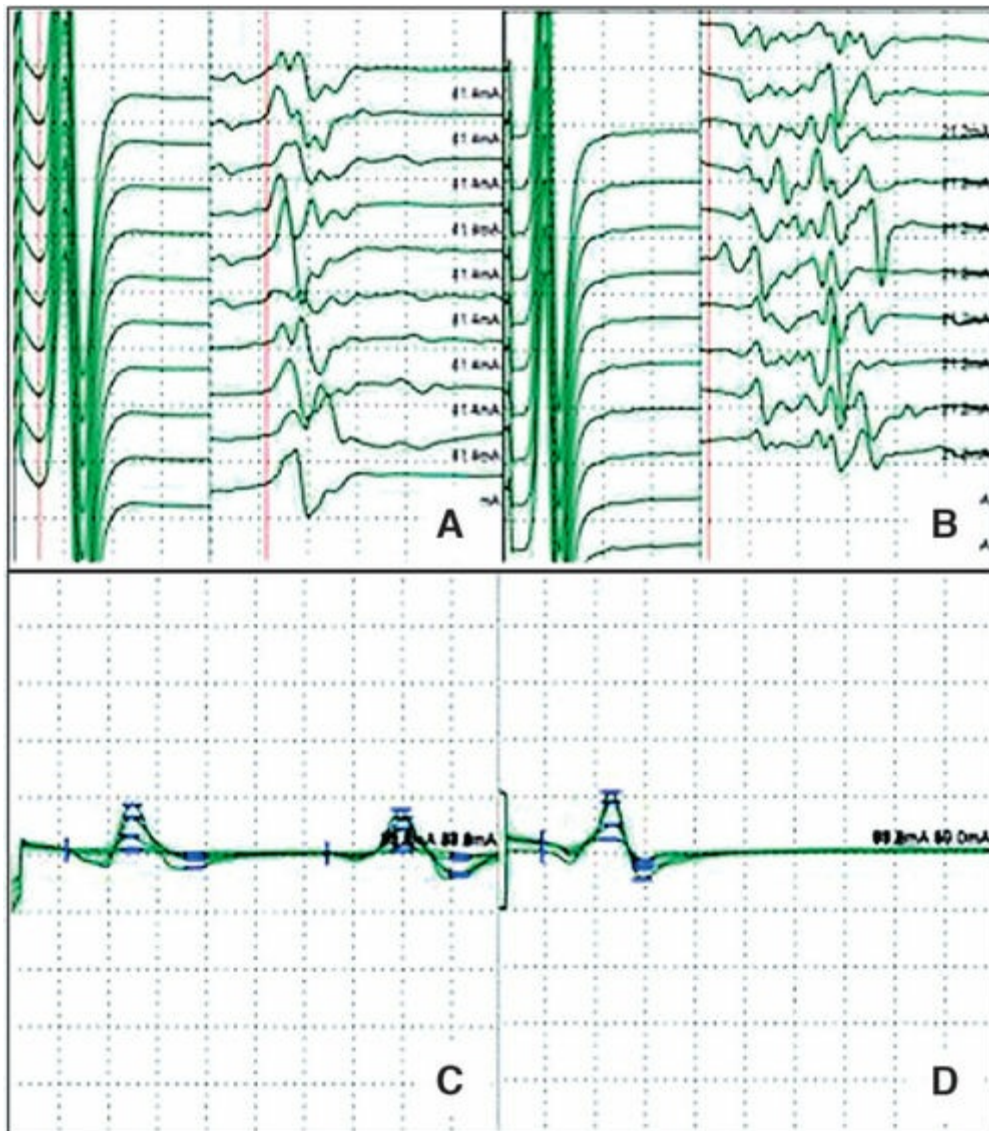


FIGURA 9.6 Onda F (A: normal e B: dispersão da polineuropatia) e reflexo H (C: normal e D: sem resposta na radiculopatia S1).

REFLEXO DE PISCAMENTO

Com o reflexo de piscamento podemos avaliar o ramo oftálmico do V nervo craniano (trigêmeo), o VII nervo (facial) e os núcleos do tronco encefálico onde fazem conexão (nervos sensitivo principal, motor do facial e do trato espinal). Quando um estímulo elétrico é aplicado ao nervo supraorbital, observa-se contração bilateral dos músculos *orbicularis oculi*. Este reflexo integrado no tronco encefálico é conhecido como reflexo de piscamento. Com eletrodos de captação sobre os músculos *orbicularis oculi* de cada lado, podemos registrar o reflexo de piscamento, que consiste em três respostas: uma ipsilateral precoce (R1), uma tardia ipsilateral (R2i) e outra tardia contralateral (R2c). Participam da resposta R1 ipsilateral o ramo oftálmico do nervo trigêmeo, o núcleo sensitivo principal (barestesia), os interneurônios, que o conectam ao núcleo do nervo facial, e o nervo facial. Esta via reflexa possui poucas conexões no tronco, sendo considerada, portanto, oligossináptica. Participam da resposta R2 a mesma alça aferente, os núcleos do trato espinal do trigêmeo, de cada lado no bulbo (termestesia e algesia), interneurônios que se conectam bilateralmente aos respectivos núcleos e nervos faciais. Quando as conexões dos núcleos do trato espinal são do mesmo lado do estímulo, originam a resposta R2i, e quando cruzam a linha média, originam a resposta R2c. Estas vias possuem vários

relés (interneurônios) e, por isso, são chamadas polissinápticas (Figura 9.7).

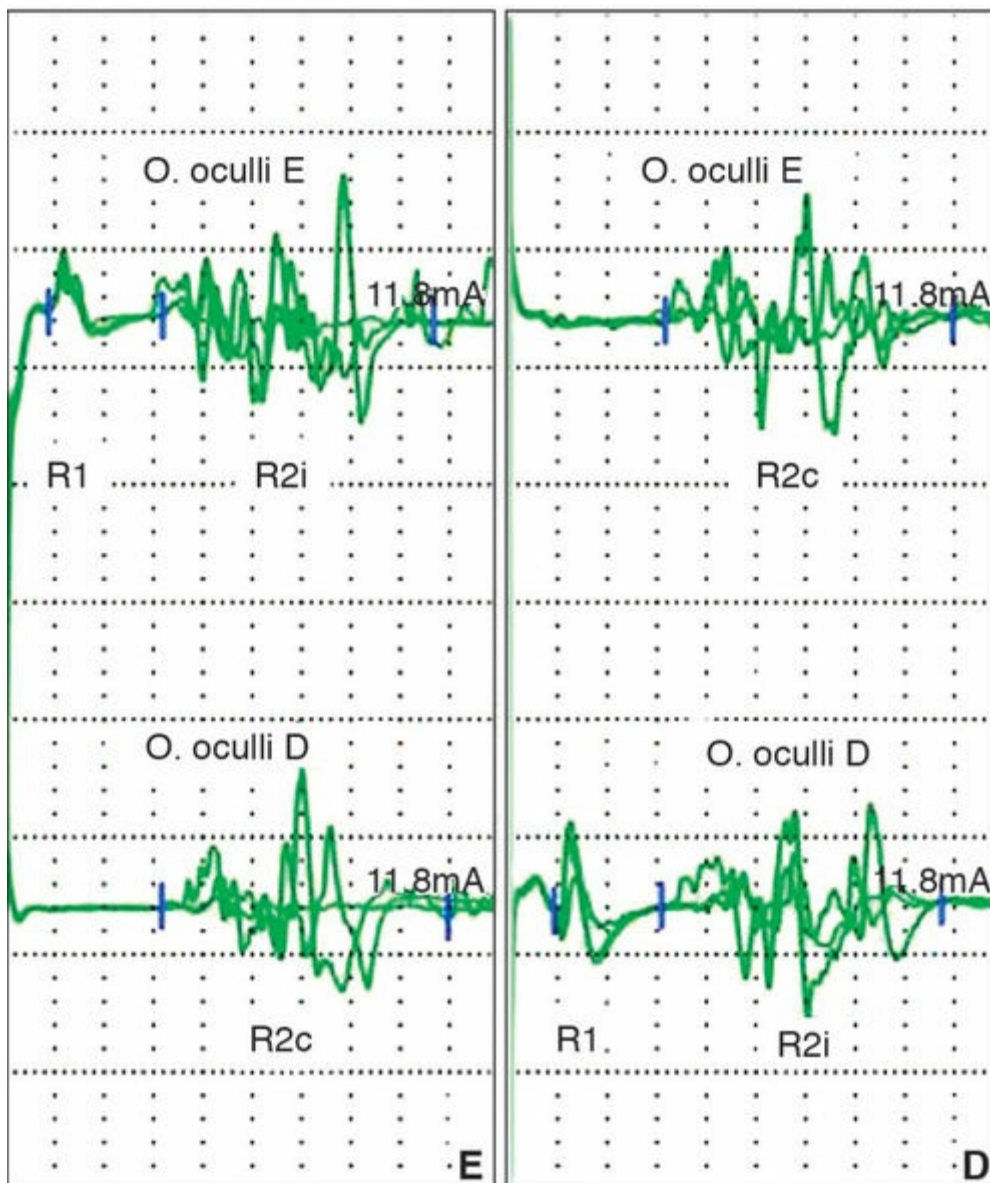


FIGURA 9.7 Reflexo de piscamento – respostas normais de estímulo à esquerda (E) e à direita (D).

ESTIMULAÇÃO REPETITIVA

A placa terminal do neurônio motor se conecta ao músculo na JNM. Quando o potencial de ação alcança a placa terminal, há abertura dos canais de cálcio e o influxo deste íon promove migração, adesão e exocitose de vesículas contendo acetilcolina (ACh) na fenda sináptica. Este neurotransmissor irá se conectar ao receptor no músculo, abrindo os canais para influxo de íons, o que desencadeia um potencial de ação. A liberação de 1 quanta de ACh (quantidade de ACh de uma vesícula) é capaz de gerar um potencial de placa miniatura (PPM). Os PPMs isoladamente não despolarizam a JNM. O somatório dos PPMs poderá ultrapassar o limiar de excitabilidade da membrana, o que irá originar um potencial de placa motora, que é um potencial de ação na fibra muscular. O funcionamento adequado da JNM pode ser avaliado aplicando-se uma sequência de estímulos repetidos numa frequência

preestabelecida, observando-se o que acontece com a amplitude do PAMC. A estimulação repetitiva é chamada de método de Harvey Masland. Em doenças nas quais há redução dos receptores pós-sinápticos (miastenia grave) ou dificuldade do influxo de cálcio no terminal pré-sináptico (Lambert-Eaton), observamos progressiva redução da amplitude à estimulação repetitiva em baixas frequências (3-5 Hz). Chamamos esta resposta de decremento. Quando aplicamos estímulos com frequências elevadas (20-50 Hz), o influxo de cálcio estará elevado, aumentando progressivamente a liberação de Ach e provocando consequente ganho progressivo de amplitude do PAMC no Lambert-Eaton, o que não ocorre na miastenia. O aumento progressivo da amplitude do PAMC é chamado de incremento. Em pessoas normais, uma pequena queda da amplitude ($< 10\%$) pode ser corrigida com contração voluntária máxima por 10 segundos. Mesmo em pacientes com miastenia ou Lambert-Eaton (decremento em baixas frequências) uma resposta de decremento pode melhorar. Além da estimulação em baixa e alta frequências, outros métodos podem ser utilizados para sensibilizar o exame, como aquecimento do local da captação, contração voluntária máxima por 1 minuto (exaustão) ou estímulo tetânico. Outras técnicas, como isquemia e curare, são menos utilizadas (Figura 9.8).

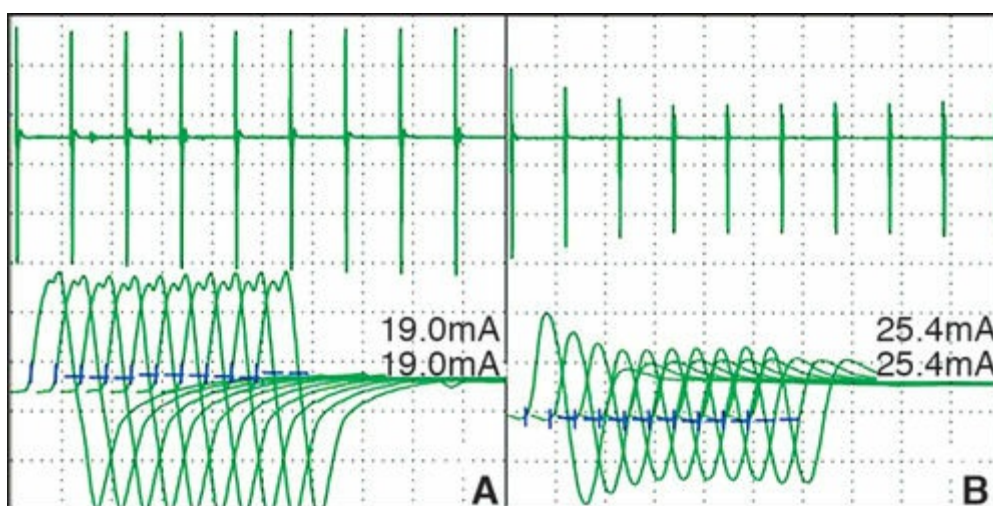


FIGURA 9.8 Estimulação repetitiva em baixa frequência. Resposta normal (A) e decremento na miastenia grave (B).

AVALIAÇÃO AUTONÔMICA

A função autonômica periférica e a neuropatia autonômica cardiovascular são avaliadas pela resposta simpática cutânea (RSC) e pela variabilidade do intervalo R-R (VRR) em repouso e durante os testes de Ewing.

Na RSC colocamos o eletrodo ativo sobre a superfície da palma da mão ou da planta do pé e aplicamos estímulo supramáximo nos nervos mediano ou tibial posterior, respectivamente. As respostas são muito lentas e costumam apresentar latência de cerca de 2 segundos, pois são mediadas pelas fibras amielínicas do tipo C. Devido à intensa variabilidade da RSC, consideramos normal quando está presente ou anormal quando ausente.

Na VRR são considerados válidos para análise, além da força total do espectro em repouso, parâmetros dos chamados testes de Ewing. São colocados eletrodos para registro do eletrocardiograma (ECG) e selecionada a melhor onda R do complexo QRS. Um *software* analisa a variação entre os picos das ondas R, em repouso, e durante respiração profunda, teste de Valsalva e teste ortostático. Após a obtenção destes dados é possível a análise da força total do espectro em

repouso e dos testes de Ewing.

ELETROMIOGRAFIA

Na EMG registramos os potenciais de ação das fibras musculares com um eletrodo de agulha intramuscular para diferenciar: se a doença é miogênica ou neurogênica, avaliar sua intensidade, estimar o tempo aproximado de evolução e determinar sua localização.

Quando introduzimos um eletrodo de agulha no músculo, conseguimos captar os potenciais de ação de um conjunto de 12 a 15 fibras musculares que estão ao alcance do eletrodo (aproximadamente 0,5 a 1 mm de diâmetro) e que pertencem a uma mesma unidade motora. A unidade motora possui um diâmetro de 1 cm, aproximadamente. É importante lembrar que a razão de inervação varia muito de um músculo para outro e que a distribuição espacial da unidade motora vai além da área de registro do eletrodo de agulha. Assim, não é possível registrar todas as fibras musculares da unidade motora, nem mesmo toda a extensão do músculo. O que se obtém são amostras de áreas com 1 mm de diâmetro. Existem diferentes tipos de eletrodos: o concêntrico, que registra a diferença de potencial entre sua ponta (G1) e sua parte externa (G2); e o monopolar, que registra a diferença de potencial entre a ponta do eletrodo e um eletrodo a distância colocado na superfície. O somatório dos potenciais de ação das fibras musculares de uma mesma unidade motora, que estão na área de alcance do eletrodo, contraindo quase simultaneamente, irá formar o potencial de ação de unidade motora (PAUM). A amplitude e a duração do PAUM dependem, portanto, da área de captação do eletrodo (tipo de eletrodo), do número de fibras musculares da mesma unidade motora que estão na área de captação do eletrodo, da distância entre o eletrodo e as fibras musculares e da sincronia da contração destas fibras musculares (dispersão).

A EMG convencional compreende quatro etapas de análise: observação da atividade de inserção do eletrodo; observação de potenciais espontâneos em repouso; observação do PAUM durante mínima contração (morfologia); observação do recrutamento dos PAUMs desde o esforço mínimo até o máximo.

1. **Atividade de inserção** é a atividade elétrica causada pela introdução ou movimentação do eletrodo de agulha, que deve durar apenas o tempo em que a agulha estiver em movimento. Em condições patológicas, pode estar aumentada ou diminuída, refletindo o grau de excitabilidade das fibras musculares em resposta ao estímulo da inserção do eletrodo.

2. **Atividade espontânea** é a atividade elétrica registrada no músculo em repouso após o desaparecimento da atividade de inserção do eletrodo. Espera-se ausência de atividade elétrica em repouso nos músculos normais, mas se o eletrodo é inserido na região conhecida como zona de extensão de placas motoras, dois tipos de potenciais podem ser captados: os potenciais de placa motora miniatura (PPMMs), que são os potenciais gerados pela liberação normal de Ach na fenda sináptica, e os potenciais de placa motora (PPMs), caracterizados por uma descarga irregular de potenciais com cerca de 3 ms de duração e 200 μ V de amplitude. O PPM ocorre devido ao estímulo mecânico do eletrodo na placa motora ou no fuso neuromuscular. Trata-se de descargas presentes nos músculos normais em repouso e desaparece quando reposicionamos o eletrodo.

Existem várias formas de atividade espontânea anormais em repouso:

- Fibrilação – atividade elétrica (potencial de ação) espontânea ou provocada pela movimentação do eletrodo, representada pela contração de uma fibra muscular hiperexcitável. Pode ocorrer em descargas.
- Onda aguda positiva – mesma eletrogênese da fibrilação, apenas com morfologia diferente. Também podem ocorrer em descargas.
- Fasciculação – atividade elétrica representada pela contração das fibras musculares de uma

mesma unidade motora (PAUM) que aparece isolada e espontaneamente na maioria das vezes. Raramente aparece em descargas.

- d. Descarga miocímica – conjunto de PAUMs que disparam, juntos, repetitiva e espontaneamente. Existem dois tipos característicos: com potenciais isolados ou agrupados.
- e. Descarga repetitiva complexa – potenciais de ação polifásicos ou serrilhados que ocorrem espontaneamente ou após movimentação do eletrodo. Tem morfologia e som típico, com início e término súbitos.
- f. Descarga miotônica – disparos de potenciais de uma única fibra muscular que apresentam início e término gradual, do tipo crescendo e decrescendo, também com som típico. Aparecem após movimento do eletrodo, percussão ou contração muscular.
- g. Descargas neuromiotônicas – surtos de PAUM originados por disparos axonais de alta frequência (150-300 Hz) por poucos segundos, que iniciam e terminam subitamente. Aparecem espontaneamente ou após movimento do eletrodo, percussão ou contração muscular voluntária e isquemia.

3. Análise do PAUM: os parâmetros mais importantes na avaliação morfológica do PAUM são a duração e a amplitude, uma vez que o aumento do número de fases pode ocorrer em condições neurogênicas ou miogênicas. A duração do PAUM normal é de 5 a 15 ms, embora possa ser menor que 3 ms na laringe ou musculatura ocular extrínseca (razão de inervação maior). A duração pode variar de acordo com o tipo de eletrodo, sincronização da despolarização dos potenciais musculares e com a idade. Sua amplitude varia com o número de fibras musculares recrutadas no alcance do eletrodo e com a distância entre o eletrodo e as fibras musculares. Considera-se polifásico o potencial com mais de cinco fases (cruzando a linha de base quatro vezes). Num processo neurogênico, ocorrem diversas alterações morfológicas, desde a desnervação até a reinervação estável. Num primeiro momento há potenciais finos de reinervação ou brotamento de colaterais imaturos, os potenciais estão dessincronizados (instáveis), mas posteriormente este processo já está amadurecido com potenciais novamente sincronizados (estáveis), embora com número maior de fibras musculares inervadas pelo mesmo neurônio motor. Quando a lesão é muito intensa, os primeiros prolongamentos axonais que alcançam o músculo desnervado originam os potenciais finos de reinervação, que lembram fibrilações, embora recrutados em frequência de PAUM. Já os PAUMs de reinervação precoce são longos, polifásicos e com amplitudes próximas do normal. Ao final da reinervação os PAUMs têm amplitude aumentada e duração pouco aumentada ou normal, com morfologia simples. Num processo miogênico, em que há perda de fibras musculares e, portanto, menor número de fibras musculares na área de alcance do eletrodo, a amplitude e a duração dos PAUMs estarão reduzidas. Geralmente os potenciais são polifásicos.

4. Análise do recrutamento e esforço máximo: vimos que o PAUM é uma amostra da unidade motora que está ao alcance do eletrodo. De acordo com o princípio do tamanho, o recrutamento se inicia pelas unidades motoras menores, com axônios também de menor diâmetro, seguindo-se o progressivo recrutamento das fibras de maior número e tamanho. De maneira prática, sugere-se a relação de 5:1 entre frequência de recrutamento e número de PAUM vistos no *display*. Isso significa que para cada unidade que aparece no *display* há aumento de 5 Hz na frequência da unidade motora inicial, e assim sucessivamente. Em condições normais, no esforço máximo, os PAUMs se sobrepõem, formando o que chamamos de padrão interferencial.

A frequência do recrutamento (aparecimento) dos PAUMs depende do número de fibras nervosas ou musculares necessário para a realização de uma contração muscular. Caso o número de fibras nervosas seja pequeno (neurogênico), há necessidade de maior número de disparos (aumento de frequência) de uma mesma unidade motora para sustentar a contração muscular. Quando solicitamos um esforço máximo, o número de PAUM estará reduzido (traçado rarefeito) e a contração, sustentada

apenas pelo aumento da frequência destes disparos. Caso haja menor número de fibras musculares por unidades motoras (miogênico), há necessidade de recrutar um maior número de unidades motoras para a contração muscular desejada, mas a frequência de disparos se mantém. Nesta situação, antes mesmo do esforço máximo, será recrutado o maior número possível de unidades motoras (traçado cheio com mínimo esforço) (Figura 9.9).

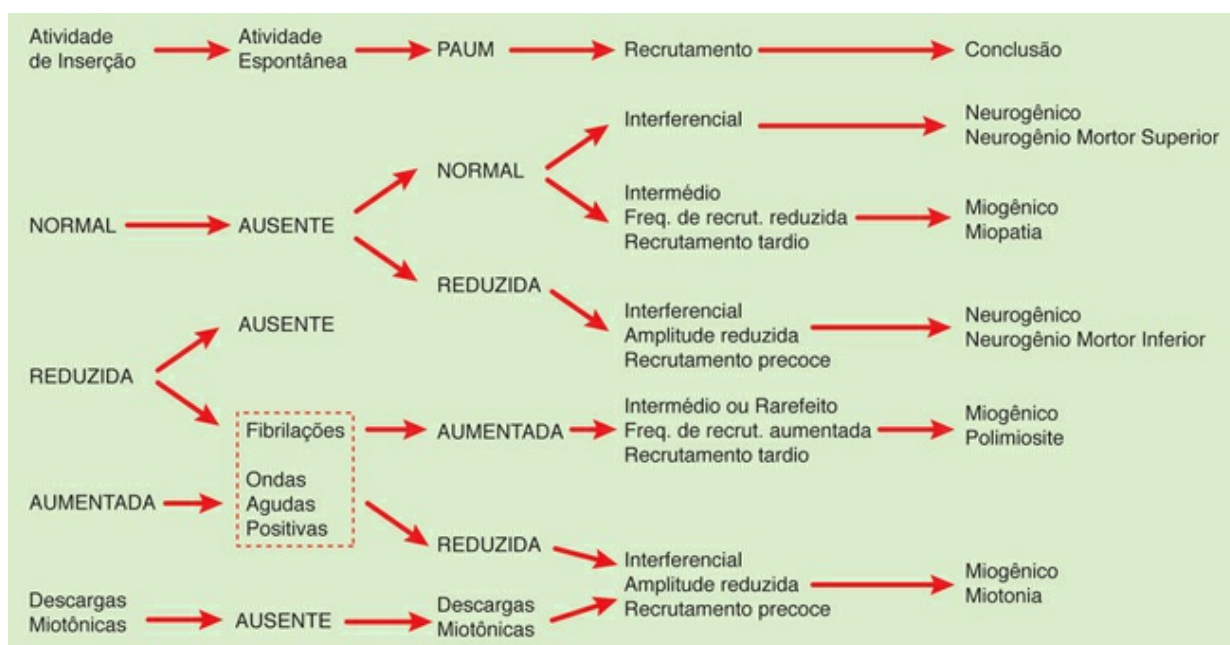


FIGURA 9.9 Rotina de investigação e interpretação do registro de eletromiografia.

ELETROMIOGRAFIA DE FIBRA ÚNICA (EMGFU)

É muito útil para avaliar a condução através da junção neuromuscular. Utilizando-se um eletrodo especial, é possível registrar o potencial de ação de uma única fibra muscular, ou em um par de fibras da mesma unidade motora. Utiliza-se eletrodo concêntrico com superfície de captação 3 mm acima da ponta do eletrodo e com área de registro muito pequena. Quando pareamos duas fibras musculares da mesma unidade motora durante mínima contração muscular, é possível registrar a variação do intervalo de tempo entre as duas, que é justamente a dispersão do potencial na JNM que citamos anteriormente. Esta variação é chamada de *jitter*. Quando o *jitter* aumenta, é frequente observar ausência esporádica do segundo potencial (bloqueio), o que indica comprometimento da transmissão neuromuscular. É possível calcular uma razão entre o número de bloqueios e o total de potenciais disparados.

É possível ainda calcularmos a densidade de fibras observando, em 20 pontos diferentes de um mesmo músculo, a quantidade de fibras musculares de uma mesma unidade motora captada pelo eletrodo. Em condições neurogênicas com reinervação crônica, a densidade de fibras é maior que o normal. Quando o paciente não consegue contrair voluntariamente o músculo, podemos aplicar um estímulo elétrico no nervo periférico.

ELETROMIOGRAFIA DE SUPERFÍCIE (EMGS)

O registro simultâneo com EMG de superfície em músculos antagonistas e sinérgicos é utilizado para avaliação dos movimentos e seus distúrbios. Podemos estudar na EMGS a cooperação entre músculos

agonistas e antagonistas, a detecção e o alastramento de um movimento anormal, como na epilepsia mioclônica, e reflexos de estiramento anormais (espasticidade).

Aplicação clínica

Considerando as características da eletroneuromiografia, a Associação Médica Brasileira publicou as diretrizes que orientam como deve ser solicitada a investigação em diversas condições clínicas (ver [site AMB-Diretrizes-Eletroneuromiografia](#)).

Indicações mais Comuns na Prática Clínica

Mononeuropatias

O diagnóstico de mononeuropatia se fundamenta na demonstração de desmielinização focal e/ou degeneração axonal distal restrita ao território de distribuição do nervo afetado.

Na degeneração axonal o tempo ideal para realização do exame leva em conta o tamanho do coto distal: quanto mais curto, mais rapidamente aparecem os elementos gráficos que configuram a desnervação (ondas positivas). A avaliação antes do tempo ideal pode mostrar um falso bloqueio de condução nestes casos, pois o coto distal ainda funciona. A degeneração axonal motora completa pode demorar 7 dias, enquanto a sensitiva pode levar até 14 dias. O *timing* ideal ocorre em cerca de 3 semanas, quando o coto distal é longo.

Na avaliação prognóstica das mononeuropatias, o critério mais utilizado, especialmente na CNM, é a amplitude dos PAMCs, e na EMG, o padrão de recrutamento. O primeiro pode ser avaliado na primeira semana, o segundo, em 3 ou 4 semanas. O prognóstico é limitado nas mononeuropatias com caráter progressivo, muitas vezes necessitando de exames seriados.

Síndrome do túnel do carpo

A síndrome do túnel do carpo é a neuropatia compressiva mais frequente na prática clínica. Embora seu diagnóstico seja clínico, a ENMG é o método diagnóstico de escolha para a confirmação desta entidade. Usando diversas técnicas, a sensibilidade é de 85% e a especificidade, de 98% (AANEM). Não há correlação direta entre intensidade de alterações na ENMG e gravidade clínica, mas o método oferece parâmetros objetivos para seguimento clínico ou cirúrgico.

Paralisia facial periférica

Considerando que o diagnóstico clínico é evidente, a avaliação ENMG tem por objetivo apenas avaliação prognóstica por meio da comparação dos PAMCs de um lado e outro, técnica que permite estimar a intensidade da degeneração axonal. O prognóstico é ruim quando a redução do PAMC é superior a 90%. A análise do PAMC pode ser feita na primeira semana, e a presença do reflexo de piscamento nesta fase pode sugerir bom prognóstico, entretanto nova avaliação deve ser feita na segunda ou terceira semana.

Outras mononeuropatias comuns

Nervo ulnar no cotovelo (canal cubital) ou no punho (canal de Guyon); nervo cutâneo lateral da coxa no ligamento inguinal (meralgia parestésica); nervo fibular na cabeça da fíbula; nervo radial na goteira do úmero (paralisia de sábado à noite); nervo tibial no tornozelo (síndrome do túnel do tarso), entre outras.

Plexopatias

Nas plexopatias a investigação ENMG segue o modelo das mononeuropatias. O diagnóstico se fundamenta na observação da degeneração axonal (desnervação) em territórios musculares distais à estrutura do plexo investigada. Por exemplo: na lesão do tronco superior deverá haver sinais de desnervação em territórios de C5 e C6 distais ao tronco superior, ou seja, poupando os músculos inervados pelo escapular dorsal (ramo da raiz C5 e proximal ao tronco superior). É fundamental o conhecimento pleno da anatomia dos plexos. Diferente das mononeuropatias, o diagnóstico de desmielinização focal é muito difícil nas lesões supraclaviculares (troncos), uma vez que o estímulo na fossa supraclavicular é distal, não permitindo a observação do bloqueio de condução. Nas lesões infraclaviculares (fascículos) o comprometimento costuma ser axonal em padrão que lembra uma mononeuropatia múltipla. Na avaliação prognóstica das plexopatias traumáticas, devem-se reconhecer casos com prognóstico ruim para planejar o tratamento cirúrgico. Nas paralisias obstétricas, é possível obter uma avaliação prognóstica a partir da segunda semana de vida (OTTO).

Radiculopatias

Nas radiculopatias a ENMG consiste na demonstração de degeneração axonal restrita ao miótomo da raiz lesada. A presença de desnervação é fundamental na investigação das radiculopatias agudas, o que deverá ocorrer na quarta semana do início dos sintomas.

Estudos de condução nervosa e respostas tardias pouco contribuem para o diagnóstico das radiculopatias, exceto pelo reflexo H nas radiculopatias S1. Em casos graves pode haver redução do PAMC. Os PANS são normais, mesmo nos pacientes com sintoma sensitivo (a lesão é pré-ganglionar, poupando o axônio periférico), o que auxilia na diferenciação entre as radiculopatias e as plexopatias.

A ENMG pouco informa sobre prognóstico nas radiculopatias.

Polineuropatias

A ENMG é importante na confirmação e na caracterização das polineuropatias periféricas, embora incapaz de fornecer o diagnóstico etiológico. A etiologia pode ser sugerida após análise clinicoeletrofisiológica em muitos casos.

A ENMG pode avaliar individualmente as fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas. A caracterização do padrão de lesão segue também o modelo das mononeuropatias. Na ENMG, as polineuropatias podem ser primariamente axonais, desmielinizantes ou mistas; predominantemente sensitivas, motoras, autonômicas ou mistas; agudas ou crônicas, com desmielinização secundária segmentar ou uniforme, entre outras. Na maioria das polineuropatias o comprometimento distal é mais comum, motivo pelo qual é mais frequentemente encontrada nos membros inferiores. Distribuições atípicas podem ter papel fundamental no diagnóstico (AANEM).

Neuronopatia motora

As alterações ENMG das doenças do neurônio motor muitas vezes se assemelham às neuropatias axonais motoras e às radiculopatias. Em geral observamos a presença de padrão neurogênico crônico e agudo em vários territórios, com PAMC reduzidos, muitas vezes de forma assimétrica e preservando os PANS. A presença de fasciculações é frequente, embora não seja patognomônica. As mielopatias cervicais podem apresentar características clínicas e eletrofisiológicas semelhantes, mas o comprometimento se restringe aos miótomos cervicais. É possível, numa investigação muito inicial, incipiente, uma neuronopatia motora se manifestar como uma radiculopatia na ENMG. É essencial a avaliação clínica na interpretação da ENMG.

Miopatias

Nas miopatias a condução nervosa geralmente está normal. Existe grande limitação da EMG nas miopatias, considerando que o padrão encontrado pode ser normal, miopático ou até mesmo neurogênico. Entretanto a presença de alguns achados pode ser útil no diagnóstico, como as descargas miotônicas nas distrofias miotônicas e canalopatias, a intensa atividade desnervatória das miopatias inflamatórias, entre outras. A ENMG também auxilia na escolha do músculo para biópsia.

Miastenia grave

A ENMG convencional não utiliza o teste de estimulação repetitiva, técnica fundamental na investigação das doenças da JNM. Quando há suspeita, a investigação deve ser solicitada à parte. Consideramos o teste positivo para miastenia grave quando há decremento superior a 10%. Nas formas generalizadas sintomáticas a sensibilidade é de até 80%, e nas formas oculares puras, 50%. O método diagnóstico de maior sensibilidade na avaliação da JNM é a eletromiografia de fibra única (SFEMG). Mede-se o *jitter* e observa-se a ocorrência de bloqueios. É importante observar que outras doenças neuromusculares, e até mesmo medicamentos, podem induzir falsos positivos.

CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações absolutas à realização da ENMG, nem mesmo o uso de marca-passos ou implantes eletrônicos. Entre as contraindicações relativas estão os pacientes em uso de anticoagulantes ou com discrasia sanguínea, infecções cutâneas, lesões cutâneas extensas e imobilização com gesso. Em pacientes com cateter central não deve ser feito estímulo próximo ao seu trajeto.

COMPLICAÇÕES

Dores ou hematomas no local da inserção do eletrodo de agulha podem ocorrer. Na pesquisa do músculo diafragma, há relatos isolados de pneumotórax.

REFERÊNCIAS

Internet

AAEM. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Available at: <<http://www.aaem.net>>.

Neuromuscular Disease Center. St Louis: Washington University.

Available at: <<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/index.html>>

CAPÍTULO 10

Estimulação Magnética Transcraniana: Aplicações em Neurologia

Joaquim P. Brasil-Neto

Desde a sua introdução, em 1985, por Barker *et al.*, a estimulação magnética transcraniana (EMT) por pulsos únicos tem-se mostrado uma ferramenta útil para o estudo das vias motoras no homem (Amassian *et al.*, 1987; Cohen *et al.*, 1988; Day *et al.*, 1989). A estimulação magnética transcraniana tornou-se possível com o desenvolvimento de bobinas estimuladoras de diferentes geometrias (Amassian *et al.*, 1989; Cohen *et al.*, 1990; Yonoguchi & Cohen, 1991; Cohen & Cuffin, 1991). Utilizando uma bobina em forma de “oito”, Cohen *et al.* (1989) mostraram que os resultados do mapeamento não invasivo do córtex motor com a EMT correlacionava-se bem com aqueles obtidos por estimulação elétrica cortical direta. Estimulação sucessiva de diferentes pontos sobre o escalpo, distanciados 1 a 2 cm, com a bobina em forma de “oito” posicionada tangencialmente ao escalpo e centralizada no ponto que se pretende estimular, permite a diferenciação de músculos proximais e distais do braço. Entretanto músculos localizados mais próximos uns dos outros não podem ser diferencialmente estimulados.

Diversos estudos documentaram os efeitos da orientação da bobina magnética e da configuração do pulso de corrente induzida sobre as amplitudes dos potenciais motores evocados pela EMT (Boniface *et al.*, 1990; Brasil-Neto *et al.*, 1991). A direção ótima da corrente induzida no cérebro para ativação dos músculos contralaterais parece ser aproximadamente perpendicular ao sulco central, fluindo diagonalmente no sentido posteroanterior (Brasil-Neto *et al.*, 1991).

O mapeamento topográfico não invasivo do córtex motor pode ser realizado com a técnica de estimulação cortical transcraniana. A outra técnica não invasiva, já em utilização há anos, emprega os potenciais evocados somatossensitivos, fornecendo mapas do córtex somestésico. Tal informação é útil para propósitos de pesquisa. Avanços metodológicos permitiram a diferenciação de regiões do córtex somestésico relacionadas com diferentes segmentos da mão e do braço (Spitzer *et al.*, 1988; Cohen *et al.*, 1988).

PRINCÍPIOS FÍSICOS BÁSICOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA

O circuito de um estimulador magnético (Cadwell MES-10) está esquematizado na Figura 10.1. A fonte de energia elétrica determina a frequência de repetições e a intensidade do estímulo. Capacitores de armazenamento são necessários para transferir grandes quantidades de corrente em curtos intervalos de tempo. A intensidade da estimulação é proporcional à voltagem, que é determinada pela fonte de energia elétrica, e à raiz quadrada da capacitância. Interruptores transistorizados de estado sólido são utilizados para descarregar os capacitores de armazenamento sobre a bobina. O estímulo é gerado por uma bobina de cerne vazio desenhada para maximizar a transferência de energia do capacitor ao campo magnético. O desenho da bobina é o elemento-chave para o fornecimento de estimulação localizada.

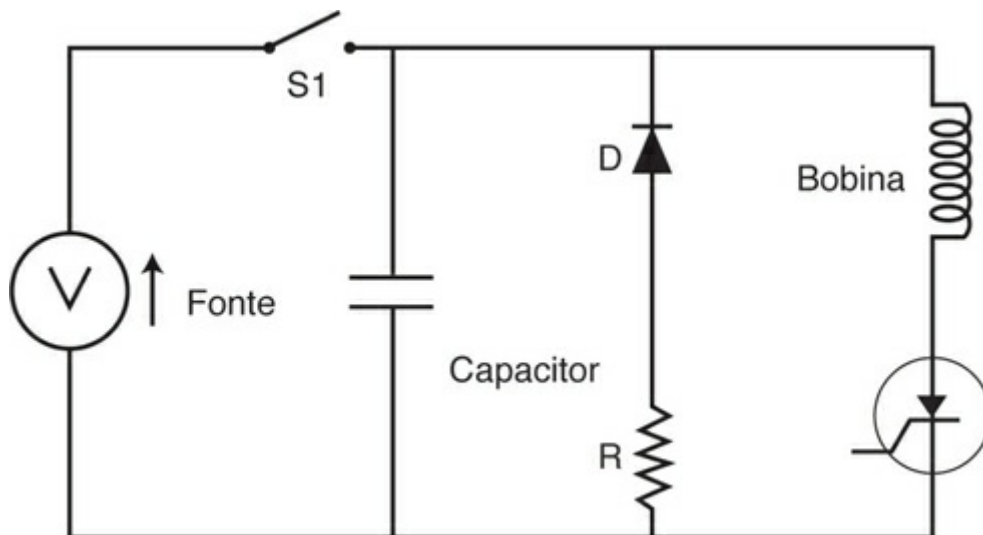


FIGURA 10.1 Circuito elétrico de um estimulador magnético transcraniano.

Quando a bobina e o capacitor são conectados por meio do interruptor, a energia se move rapidamente do capacitor para a bobina, criando um campo magnético grande, e então a bobina transfere a energia de volta ao capacitor e, se o interruptor permanece fechado, a energia se move novamente do capacitor para a bobina, e este vaivém continua até que a energia seja inteiramente consumida pelas perdas resistivas.

A Lei de Faraday diz que, sempre que um campo magnético mudar, ocorre um campo elétrico induzido. Um campo magnético estático não induz um campo elétrico. Linhas de fluxo são as linhas invisíveis do campo magnético ao redor de um magneto. A intensidade do campo magnético, isto é, a densidade do fluxo, é medida em teslas e representada pelo símbolo B . O fluxo total é a integral da densidade de fluxo através da área (A), que contém o fluxo, medida em Webers, sendo representada pelo símbolo ϵ . Uma vez que fluxo total e a corrente são proporcionais, a razão de variação do fluxo é proporcional à razão de variação da corrente.

A Lei de Faraday é tal que:

$$\text{Vttagem}(V) = \text{razão da variação do flux total}$$

$$V = d\epsilon / dt \text{ ou } V = d(BXA) / dt$$

COMPARAÇÃO COM A ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA E FOCALIZAÇÃO DO SÍTIO DE ESTIMULAÇÃO

Em 1982, [Merton et al. \(1982\)](#) relataram a utilização de um estimulador elétrico de alta voltagem para estimulação elétrica transcraniana do córtex, tendo em vista realizar a medida da condução nas vias motoras centrais. Anteriormente, essa informação era apenas inferida por técnicas indiretas, que empregavam as ondas “F” ou os reflexos de alça longa ([Eisen, 1986](#)), ou, ainda, técnicas dolorosas devido à necessidade de salvas de estímulos ([Gualtierotti & Paterson, 1954](#)). Entretanto, mesmo a técnica de Merton e Morton era limitada pela dor localizada no escalpo e na pele.

Na técnica de estimulação transcraniana do córtex, um aparato elétrico de alta voltagem e baixa impedância de saída é utilizado, aplicando estímulos de 300-700 V, com um breve *rise time* e uma

constante de tempo de decaimento de 50-100 ms.

Como demonstrado por [Fritsch e Hitzig \(1870\)](#) e também por [Ferrier \(1873\)](#) na década de 1870, a estimulação anódica do córtex motor é mais eficiente do que a catódica ([Day et al., 1989](#)). O ânodo geralmente é um eletrodo de superfície aplicado sobre a área motora do escalpo, e o cátodo pode ser um eletrodo de superfície aplicado alguns centímetros anterolateralmente ao ânodo ou ao vértex; ou uma tira de velcro molhada em salina aplicada ao redor da cabeça. O uso de uma grande tira-cátodo, isto é, o método “unifocal” de [Rossini et al. \(1985\)](#), reduz em certo grau o desconforto.

Somente em 1985, entretanto, [Barker et al. \(1985\)](#) introduziram um estimulador magnético capaz de ativar o córtex motor por via transcraniana de modo indolor.

Para a obtenção da estimulação focal, o tecido afastado do local de estimulação deve receber menos corrente do que o tecido próximo ao local de estimulação. Portanto o estimulador com o mais alto gradiente de densidade de corrente fornecerá a melhor focalização. Próximo aos eletrodos, a estimulação elétrica do escalpo (EE) produz menores volumes de despolarização do que a estimulação magnética (EM). Isto se deve ao fato de que o fluxo de corrente é focalizado com EE e o gradiente de densidade de corrente é alto. Para estruturas profundas, o campo da EE torna-se difuso e o campo da EM é mais bem definido, dando à estimulação magnética uma excitação mais focalizada. A profundidade crítica é de 1,5 a 2 cm. A menos de 1,5 cm a EE é mais vantajosa; acima de 2 cm, o melhor desempenho cabe à EM.

Intuitivamente, a estimulação deveria ocorrer no centro da bobina, mas na realidade o centro tem a menor corrente induzida. Como um disco de lixar, a borda externa constitui-se no ponto mais efetivo. Se o tecido é representado como um condutor uniforme, então a corrente fluirá em círculos concêntricos paralelos à bobina. Se o tecido não é uniformemente condutor, então a corrente induzida será distorcida, ou múltiplos caminhos poderão ser percorridos pela corrente.

A focalização do campo magnético seria desejável de modo que menores volumes de tecido pudessem ser estimulados. Uma estimulação mais focal pode ser obtida adicionando-se uma curvatura aguda na bobina, ou pela combinação de duas bobinas em um arranjo tipo “asas de borboleta”.

A estimulação magnética transcraniana baseia-se no princípio de que uma corrente elétrica estimuladora é induzida no interior dos tecidos condutivos por um campo magnético breve e variável no tempo.

Uma corrente de vários milhares de ampères é passada através de uma bobina de cobre quando o capacitor carregado de até 4 kV é descarregado, produzindo um campo magnético da ordem de 2 tesla (T) com um *rise time* de até 200 ms.

O campo magnético passa sem atenuação através do escalpo e do crânio, e a densidade de corrente nesses tecidos é baixa e não causa dor.

A estimulação magnética também pode ser utilizada para estimular outras partes do cérebro. Os modelos de bobina atualmente disponíveis comercialmente não podem estimular a medula, mas, quando posicionados sobre os processos espinhosos, podem produzir respostas musculares por estimulação das raízes ventrais a alguns centímetros da própria medula espinal.

Outros modelos de bobinas são capazes, experimentalmente, de estimular estruturas mais profundamente situadas no sistema nervoso central (SNC), como a bobina de duplo cone (*double cone coil*) ([Terao et al., 2000](#); [Roth et al., 2002](#)).

POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS DA EMT

Efeitos adversos são extremamente raros ([Hömborg & Netz, 1989](#); [Chokroverty et al., 1995](#); [Jahanshahi et al., 1997](#); [Schrader et al., 2004](#); [Dodick et al., 2010](#)). Foram publicados relatos isolados de crises convulsivas focais durante ou imediatamente após a estimulação magnética em pacientes

com lesões isquêmicas do córtex.

A epilepsia deve ser encarada atualmente como uma contraindicação relativa. Paradoxalmente, [Hufnagel et al. \(1990\)](#) sugerem que a estimulação magnética pode vir a ser potencialmente útil na avaliação pré-cirúrgica de pacientes, devido a seu potencial de ativar focos. [Tassinari et al. \(1990\)](#) estudaram as potenciais complicações que poderiam teoricamente ser produzidas pela estimulação de pacientes sabidamente epiléticos; nenhum dos 58 pacientes por eles estudados, e que apresentavam epilepsia parcial ou generalizada, apresentaram crises atribuíveis à EM (*vide* observação a seguir). Da mesma forma, seguimento prolongado desses pacientes não revelou agravamento da condição epilética. É importante observar que todos esses pacientes faziam uso de doses terapêuticas de drogas anticonvulsivantes clássicas.

[Claus \(1989\)](#) relatou que, em mais de 2.000 exames com EM realizados no National Hospital for Nervous Diseases, em Londres, nem uma única crise convulsiva foi produzida. [Michelucci et al. \(1989\)](#) não registraram alterações na frequência de crises ou indução de convulsões em pacientes epiléticos. Apenas quatro crises foram catalogadas como possivelmente relacionadas com a EM. [Hömborg et al. \(1989\)](#) relataram o caso de um paciente com um acidente vascular cerebral (AVC) há 6 meses que desenvolveu uma primeira crise tônico-clônica durante a EM. Subsequentemente, ele passou a ter crises espontâneas. A EM pode ter apenas precipitado a ocorrência das manifestações de uma epilepsia pós-infarto. [Hufnagel \(1990\)](#) relatou a indução de uma crise parcial complexa idêntica às experimentadas espontaneamente por uma paciente. [Tassinari et al. \(1990\)](#) estimularam 58 pacientes epiléticos, entre os quais apenas um teve uma crise, que ocorreu 20 segundos após a EM e não foi diferente das convulsões características daquela paciente. Em todos esses casos, fica a incerteza sobre se as crises foram induzidas pela EM ou apenas coincidentes com ela. No último caso, entretanto, descrito por [Dhuna et al. \(1991\)](#), uma paciente que usualmente tinha crises parciais originárias exclusivamente do lobo temporal esquerdo apresentou, durante EM intensa e com rápidas frequências (acima de 16 Hz e a 100% da potência do estimulador), uma crise originária do hemisfério direito, que estava sendo estimulado na ocasião. Nesse caso particular, a relação de causa e efeito entre a EM e a crise parecia bem mais clara.

Implantes metálicos intracranianos, como cliques de aneurismas, estão sujeitos a forças mecânicas produzidas pelo campo magnético; marca-passos cardíacos também podem ser afetados.

Devido à baixa frequência de estímulos repetidos (0,3 Hz), o risco teórico de *kindling* é remoto, tanto com a estimulação magnética quanto com a elétrica.

Outra preocupação que surgiu foi com o ruído (clique) produzido pela bobina magnética, que poderia teoricamente causar dano auditivo. [Counter et al. \(1990\)](#) realizaram experimentos com coelhos, nos quais o artefato acústico poderia chegar a níveis-pico de 140 dB ou mais na membrana timpânica, e nessas circunstâncias uma lesão morfológica poderia ocorrer, conforme demonstrado por esses autores em preparações histológicas.

Apesar de não haver relatos de casos de perda auditiva em humanos devido à estimulação magnética, recomenda-se o uso de protetores de ouvido (tanto para o paciente quanto para o médico) durante os testes. Há alguma divergência quanto à necessidade disso em pacientes adultos ([Barker & Stevens, 1991](#); [Boyd, Kandler & Stevens, 1991](#)), mas *plugs* devem ser sempre usados para bebês.

FISIOLOGIA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA DO CÓRTEX MOTOR

Quando um único estímulo elétrico é aplicado ao córtex motor exposto de um animal de laboratório, uma série de ondas positivas com um período de 2 a 2,5 ms é registrada no trato corticoespinal contralateral. A primeira dessas ondas é denominada a onda direta ou onda “D”, e as salvas de ondas subsequentes são as indiretas, ou ondas “I”. A onda “D” de pequena latência é produzida por

estimulação da zona de gatilho dos axônios dos maiores neurônios do trato corticoespinal. As ondas “I” parecem requerer substância cinzenta intacta e são provavelmente causadas por ativação de elementos neurais intracorticais.

A excitação dos motoneurônios alfa da medula espinal parece requerer somação espacial e temporal dos estímulos; uma única onda “D” é pouco eficaz, pelo menos no animal anestesiado, ao passo que uma salva de ondas “I” pode resultar em descarga dos motoneurônios espinais.

No homem, há diferenças claras nas respostas musculares evocadas por estímulos magnéticos e elétricos no cérebro. As respostas à estimulação magnética têm latências mais longas em 2 ms; elas são de morfologia mais simples, duração mais curta e de maior amplitude. Essas diferenças sugerem que as duas maneiras de estimulação ativam a via motora em locais diferentes. É provável que a estimulação elétrica excite neurônios corticoespinais diretamente, causando uma onda “D” inicial e salvas subsequentes de ondas “I”. A estimulação magnética, em contraste, provavelmente age transinapticamente, ativando sistemas corticais profundos tangenciais para produzir ondas “I” sem uma onda “D”.

Uma facilitação da resposta muscular por uma fraca contração de fundo é um fenômeno importante tanto com EM quanto com EE; a amplitude da resposta é aumentada e a sua latência, reduzida em diversos milissegundos. É provável que este seja um mecanismo predominantemente espinal pelo qual a excitabilidade dos motoneurônios espinais é aumentada pelos comandos motores voluntários descendentes, permitindo que um número maior deles seja recrutado por um estímulo constante.

UTILIDADE CLÍNICA DOS POTENCIAIS EVOCADOS MOTORES

Medida da velocidade de condução motora central

Podem-se facilmente medir as latências absolutas das respostas, mas na maioria das situações clínicas é necessário excluir o componente periférico estimulando-se a medula espinal, as raízes motoras ou o nervo periférico, além do próprio córtex motor.

Quando o tempo de condução motora central é medido para os pequenos músculos da mão, a latência da resposta ao estímulo (magnético ou elétrico) aplicado sobre a medula cervical baixa é subtraída da latência à estimulação cortical.

Alternativamente, todo o componente periférico da via motora pode ser estimado indiretamente usando-se estimulação do nervo periférico e medida da latência da onda F. A fórmula $\frac{1}{2}(F+M-1)$ pode ser usada para calcular o tempo total de condução motora periférica da medula espinal ao músculo (Lloyd, 1943).

POTENCIAIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA EMT

Nos últimos anos, a EMT tem sido utilizada como uma técnica de neuromodulação, ou seja, indutora de neuroplasticidade.

A utilização da EMT como agente de neuromodulação baseia-se na provável indução dos fenômenos de potenciação e depressão sinápticas a longo prazo (LTP e LTD). Esses fenômenos foram descritos pela primeira vez no século passado (Bliss & Gardner-Medwin, 1973).

À semelhança do que se verificava nesses estudos clássicos, nos quais frequências diferentes de estimulação produziam LTD ou LTP (Levy & Steward, 1983), a aplicação da EMT em sessões a baixas frequências de estimulação (≤ 1 Hz) geralmente reduz a excitabilidade cortical, ao passo que altas frequências (> 1 Hz) a aumentam (Esser *et al.*, 2006).

Diversos ensaios clínicos têm sido feitos na última década visando utilizar o potencial de

neuromodulação da estimulação magnética transcraniana em diversas patologias caracterizadas por hiper ou hipoexcitabilidade cortical; foram feitos estudos, por exemplo, em pacientes com epilepsia (Brasil-Neto, *et al*, 2004; Fregni *et al.*, 2006), distonias (Allam, *et al.*, 2007) e principalmente depressão maior (Brunoni *et al.*, 2010) .

REFERÊNCIAS

Allam, N, Brasil-Neto, J, Brandão, P, Weiler, F, Barros-Filho, J, Tomaz, C. Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65(3-A):697–699.

Amassian, V, Cadwell, J, Cracco, R, Maccabee, P. Focal cerebral and peripheral nerve stimulation in man with the magnetic coil. *J Physiol (London)*. 1987; 390:24.

Amassian V, Maccabee, P, Cracco R, Cracco, J, Chokroverty S. Magnetic stimulation in clinical neurophysiology, butterworth, chapter basic mechanisms of magnetic coil excitation of nervous system in humans and monkeys: Applications of focal stimulation of different cortical areas in humans. 1989. p. 73-111.

Barker, A, Stevens, J. Measurement of the acoustic output from two magnetic nerve stimulator coils. *J Physiol*. 1991; 438:301.

Barker, A, Jalinous, R, Freeston, I. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; II:1106–1107.

Bliss, T, Gardner-Medwin, A. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973; 232:357–374.

Boniface, S, Mills, K, Schubert, M. The optimum direction and orientation of the maximal inducing current for magnetic human brain stimulation with a double coil (abstract). *J Physiol (London)*. 1990; 426:104.

Boyd, S, Kandler, R, Stevens, W. A comparison of noise levels produced by different magnetic stimulators. *J Physiol*. 1991; 438:368.

Brasil-Neto, J, Araújo, D, Teixeira, W, Araújo, V, Boechat-Barros, R. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(1):21–25.

Brasil-Neto, J, Cohen, L, Panizza, M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex as a function of coil orientation, shape of the energizing electric pulse and stimulation intensity. *Neurology*. 1991; 41(suppl. 1):249.

Brunoni, A, Teng, C, Corre, C, Imamura, M, Brasil-Neto, J, Boechat, R, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68(3):433–451.

Buser P, Bancaud J, Talairach J, Brazier M. Epilepsy, its phenomena in man, academic press, chapter Depth recordings in man in temporal lobe epilepsy. 1973. p. 67-9.

Chokroverty, S, Hening, W, Wright, D, Walczak, T, Goldberg, J, Burger, R, et al. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995; 97:36–42.

Claus, D Die Transkranielle Motorische Stimulation. Stuttgart: Gustav Fisher Verlag, 1989.

Cohen, D, Cuffin, B. Developing a more focal magnetic stimulator. Part I: Some basic principles. *J Clin Neurophysiol*. 1991; 8:102–111.

Cohen, L, Lelli, S, Hallett, M. Noninvasive mapping of human motor cortex with magnetic stimulator. *Neurology*. 1988; 38(suppl. 1):386–387.

Cohen, L, Sato, S, Rose, D. Correlation of transcranial magnetic stimulation (TCMS), direct cortical stimulation (DCS) and somatosensory evoked potentials (SEPs) for mapping of hand motor representation area (HMRA) (abstract). *Neurology*. 1989; 39(suppl. 1):375.

Counter, S, Borg, E, Lofqvist, L. Acoustic trauma in extracranial magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990; 78:173–184.

Day, B, Dressler, D, de Noordhout, A. M. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol (London)*. 1989; 412:449–473.

Dhuna, A, Gates, J, Pascual-Leone, A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology*. 1991; 41:1067–1072.

Dodick, D, Schembri, C, Helmut, M, Aurora, S. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache*. 2010; 50:1153–1163.

Eisen, A. Non-invasive measurement of spinal cord conduction: review of presently available methods. *Muscle and Nerve*. 1986; 9:95–103.

Esser, S, Huber, R, Massimini, M, Peterson, M, Ferrarelli, F, Tononi, G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Research Bulletin*. 2006; 69:86–94.

Ferrier, D. Experimental researches in cerebral physiology and pathology. *West Riding Lunatic Asylum Med Rep*. 1873; 3:1–50.

Fregni, F, Otachi, P, Valle, A, Boggio, P, Thut, G, Rogonatti, S. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006; 60:447–455.

Fritsch, G, Hitzig, E. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Archs Anat Physiol Wiss Med*. 1870; 37:300–332.

Gualtierotti, T, Paterson, A. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *J Physiol*. 1954; 125:278–291.

Hömborg, V, Netz, J. Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Lancet*. 1989; II:1223.

Hoogendam, J, Ramakers, G, Lazzaro, VD. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of

the human brain. *Brain Stimulation*. 2010; 3:95–118.

Hufnagel, A, Elger, C, Durwen, H, Böker, D, Entzian, W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol*. 1990; 27:49–60.

Jahanshahi, M, Ridding, M, Limousin, P, Profice, P, Fogel, W, Dressler, et al. Rapid rate transcranial magnetic stimulation- a safety study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997; 105:422–429.

Cohen, LG, Roth, B, Nilsson, J, Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation: I. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75:350–357

Levy, W, Steward, O. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience*. 1983; 8:791–798.

Lloyd, D. The interaction of antidromic and orthodromic volleys in a segmental motor nucleus. *J Neurophysiol*. 1943; 6:143–151.

Merton, P, Morton, H, Hill, D, Marsden, C. Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord and muscle. *Lancet*. 1982; 2:597–600.

Michelucci, R, Rubboli, G, Plasmati, R, Salvi, F. Transcranial magnetic stimulation of cerebral cortex in epilepsy (abstract). *Neurology*. 1989; 39:414.

Rossini, P, Marciani, M, Caramia, M, Roma, V, Zarola, F. Nervous propagation along “central” motor pathways in intact man: Characteristics of motor response to “bifocal” and “unifocal” spine and scalp non-invasive stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985; 61:272–286.

Roth, Y, Zangen, A, Hallett, M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002; 19(4):361–370.

Schrader, L, Stern, J, Koski, L, Nuwer, M, Engel, J. Seizure incidence durinh single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy. *Clin Neurophysiology*. 2004; 115:2728–2737.

Spitzer, A, Cohen, L, Fabrikant, J, Hallett, M. Optimal interelectrode spacing and precise image reconstruction of cerebral topographic maps. *Neurology*. 1988; 8(suppl. 1):389.

Tassinari, C, Michelucci, R, Forti, A. Transcranial magnetic stimulation in epilepsy: usefulness and safety. *Neurology*. 1990; 40:1132–1133.

Terao, Y, Ugawa, Y, Hanajima, R, Machii, K, Furubayashi, T, Mochizuki, H, et al. Predominant activation of I1-waves from the leg motor area by transcranial magnetic stimulation’. *Brain Research*. 2000; 859:137–146.

Yonoguchi, K, Cohen, D. Developing a more focal magnetic stimulator. Part II: Fabricating coils and measuring induced current distributions. *J Clin Neurophysiol*. 1991; 8:112–120.

CAPÍTULO 11

Doppler Transcraniano

Marcos Christiano Lange e Viviane Flumignan Zétola

O Doppler transcraniano (DTC) é uma ferramenta diagnóstica e terapêutica que utiliza o Doppler pulsado em baixas frequências (em geral 2 MHz) para analisar a velocidade de fluxo sanguíneo (VFS), a resistência vascular e a direção do fluxo sanguíneo nas principais artérias cerebrais (artérias basais do polígono de Willis). Isto é possível por meio da variação da frequência das ondas sonoras refletidas pelas hemácias em movimento.

O DTC foi introduzido na prática clínica em 1982, por Aaslid, e demonstrou-se útil para a investigação de diferentes doenças neurológicas. O exame utiliza-se da técnica de ultrassom para medir indiretamente o fluxo sanguíneo nos segmentos proximais das principais artérias intracranianas, o que oferece informações dinâmicas desta circulação. Entre suas principais vantagens estão: a portabilidade, que viabiliza a realização de exames à beira de leito e em unidades de terapia intensiva, durante procedimentos cirúrgicos e endovasculares; a ausência de invasibilidade ou toxicidade, o que possibilita a repetição do exame inúmeras vezes e, com isso, permite o acompanhamento hemodinâmico do paciente; seu baixo custo e sua interpretação em tempo real. Entre as principais desvantagens estão ser um exame dependente do operador e a impossibilidade da execução do exame em aproximadamente 10% dos pacientes devido à ausência de janela óssea adequada.

Para a realização do exame de DTC, o transdutor é posicionado nas janelas ósseas, que são forames naturais (órbita, forame magno) ou regiões ósseas de menor espessura (escama do osso temporal, janela temporal). Por esta última janela (temporal) são analisados os seguintes vasos: artérias cerebrais médias, anteriores, posteriores e sifão carotídeo; pela janela suboccipital é possível a insonação do segmento intracraniano das artérias vertebrais e da artéria basilar. Por meio da janela oftálmica é possível a avaliação do sifão carotídeo e da artéria oftálmica. Cada artéria apresenta velocidades padronizadas de fluxo e existem alguns fatores que podem influenciar estes parâmetros, como idade, sexo, hematócrito, pressão arterial parcial de CO₂ e débito cardíaco. Na [Tabela 11.1](#) são apresentados os valores normais de referência para uma população brasileira.

Tabela 11.1

Valores de referência para o exame de Doppler transcraniano

Artérias	Velocidades (cm/s)			Índices	
	VM	VPS	VDF	IR	IP
ACM	62 ± 20	90 ± 30	43 ± 15	0,51 ± 0,1	0,75 ± 0,26
ACA	48 ± 20	70 ± 28	32 ± 16	0,52 ± 0,14	0,78 ± 0,34
ACP1	37 ± 16	52 ± 24	24 ± 14	0,53 ± 0,16	0,76 ± 0,34
ACP2	38 ± 16	54 ± 22	26 ± 14	0,52 ± 0,14	0,74 ± 0,3
AB	43 ± 18	61 ± 26	30 ± 14	0,51 ± 0,16	0,74 ± 0,38
AV	32 ± 16	44 ± 24	21 ± 12	0,51 ± 0,16	0,73 ± 0,4

VM: velocidade média de fluxo; VPS: velocidade de pico sistólico; VDF: velocidade diastólica final; IR: índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade;

ACM: artéria cerebral média; ACA: artéria cerebral anterior; ACP1: artéria cerebral posterior pré-comunicante; ACP2: artéria cerebral posterior pós-comunicante;

AB: artéria basilar; AV: artéria vertebral.

Fonte: modificado de Barbosa MF et al. Arq Neuropsiquiatr 2006; 64:829–38.

INDICAÇÕES

As principais indicações para a utilização do DTC são as doenças que comprometem de forma primária (estenose intracraniana) ou secundária (vasospasmo pós-ruptura aneurismática) a circulação sanguínea encefálica, porém seu uso tem maior valor nas doenças cerebrovasculares (DCV), preferencialmente no acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), no qual, além de identificar a etiologia relacionada com o evento, pode ser considerada uma ferramenta terapêutica e prognóstica.

A utilização do DTC no AVCI permite a identificação de diversos mecanismos importantes, como a passagem de um fenômeno microembólico espontâneo na artéria cerebral estudada; a presença de uso de artérias colaterais, como a comunicante anterior, a comunicante posterior e a oftálmica, que podem estar presentes devido a alterações do polígono de Willis ou como mecanismo compensatório da hemodinâmica cerebral; a redução da reserva hemodinâmica cerebral em situações em que ocorre uma redução do aporte sanguíneo com uma vasodilatação compensatória na microcirculação arterial cerebral ou, ainda, na observação do aumento de velocidade do fluxo segmentar em determinada artéria que se correlaciona com estenose intracraniana.

FENÔMENO MICROEMBÓLICO

Até a introdução do DTC não era possível a identificação *in vivo* da passagem de fenômenos microembólicos, conhecidos atualmente pela sigla HITS (do inglês *high intensity transitory signs*), nos vasos cerebrais, que em muitas situações são de extremo auxílio na busca etiológica da DCV com consequente modificação da conduta terapêutica e do prognóstico dos pacientes analisados. Os HITS espontâneos podem ser visualizados durante a insonação das artérias intracranianas em diferentes ocasiões, como a fibrilação atrial, a estenose carotídea extracraniana, a presença de valva metálica e durante a monitoração de endarterectomia de carótida e de cirurgia cardíaca.

Além dos HITS espontâneos, o uso de soluções contrastantes permite identificar a passagem de HITS artificiais na circulação intracraniana, e, com isso, diagnosticar embolia paradoxal.

O fenômeno microembólico identificado pelo DTC como HITS ocorre pela diferença da intensidade refletida entre o material embólico e o fluxo existente no interior do vaso devido à movimentação das hemácias, sendo observado pelo Doppler em determinado volume de amostragem. Entre as principais características dos HITS estão: sua curta duração ($< 0,1$ s); a presença de som audível típico (*chirps*); a alta intensidade dentro do espectro de fluxo de Doppler; a visualização em qualquer momento do ciclo cardíaco; e ser unidirecional.

RESERVA HEMODINÂMICA CEREBRAL

Estenoses ou oclusões de artérias extracranianas ou intracranianas podem causar comprometimento da circulação cerebral distal pela redução da pressão de perfusão cerebral (PPC), o que pode ocasionar eventos hemodinâmicos, que apresenta como possíveis causas a hipotensão ortostática (principalmente em disautonomia diabética e terapia anti-hipertensiva), isquemia cerebral ortostática (sem hipotensão), complicações perioperatórias (p. ex, cirurgia cardíaca), isquemia do miocárdio, arritmia cardíaca, estenose ou oclusão da artéria carótida, ou, mais frequentemente, uma combinação desses fatores.

Em determinada fase de redução da PPC, denominada estágio I, pode-se, por meio da reatividade motora cerebrovascular (RCV), proveniente de informações relacionadas com a autorregulação cerebral e a circulação colateral, identificar a presença de reserva funcional. Para esta análise podem ser utilizadas as seguintes metodologias: teste da apneia, teste da inalação do CO_2 e teste da acetazolamida, sendo que todos se baseiam numa conhecida resposta dilatadora do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), a hipercapnia.

O DTC, por meio da medida da velocidade do fluxo sanguíneo, pode prover informação a respeito das mudanças no volume do fluxo em uma artéria e a perfusão em um determinado território. Importantes reduções na RCV têm sido demonstradas em pacientes com alto grau de estenose ou mesmo oclusão da artéria carótida interna (Bishop *et al.*, 1986, Ringelstein *et al.*, 1988; Norris *et al.*, 1990; Provincial *et al.*, 1993). Fujioka (1995) sugeriu que, nessas condições, ocorre a dilatação dos vasos cerebrais resistentes para a manutenção dos níveis estáveis do FSC. Portanto a abolição ou diminuição dessa resposta vasodilatadora reflete seu uso ao máximo, e a RVC é então reduzida. Observa-se, entretanto, que, apesar da presença de uma estenose unilateral ou bilateral da artéria carótida interna, ou mesmo oclusão, alguns pacientes mantêm preservada a RVC. Isso pode ser explicado por mecanismos como uma capacidade suficiente de compensação colateral pelo círculo de Willis e uma excelente resposta de autorregulação.

A observação desses dados sugere que a avaliação da RVC por meio do DTC pode ser útil em identificar e distinguir entre um subgrupo de pacientes com um aumento de risco de AVCI de origem hemodinâmica pelo comprometimento do RVC.

ESTENOSE INTRACRANIANA

O DTC é uma ferramenta auxiliar nesse diagnóstico, apresentando sensibilidade e especificidade elevadas quando são seguidos critérios rigorosos. A sensibilidade é de 70 a 90% e a especificidade, de 90% a 95% para as artérias da circulação anterior e um pouco menor para as artérias da circulação posterior, sendo que, neste território, a sensibilidade é de 50% a 80% e a especificidade, de 80% a 96%. É importante ressaltar que, na prática, a análise da velocidade de fluxo na identificação das estenoses intracranianas não é suficiente, sendo necessária combinação desta com outros parâmetros, como

assimetria, elevações segmentares, análise espectral e conhecimento da circulação extracraniana. O principal fator confusional na interpretação das velocidades é a presença de circulação colateral ou de vasodilatação como mecanismos compensatórios nos casos associados a estenoses extracranianas.

AVCI AGUDO

Além de seu auxílio diagnóstico no AVCI, o DTC atualmente é uma ferramenta terapêutica que, em associação a medicamentos trombolíticos, eleva, de forma substancial a taxa de recanalização nas oclusões arteriais intracranianas agudas. Além disso, é um meio prognóstico de identificar a presença de reoclusão em tempo real após a recanalização do vaso tratado.

No AVCI agudo é importante ressaltar que os principais estudos estão relacionados com a análise da artéria cerebral média (ACM), cuja topografia corresponde à maioria dos eventos isquêmicos cerebrais. É sugerida, sempre que possível, a investigação extracraniana não invasiva com ultrassonografia dos vasos cervicais – artérias carótidas, vertebrais e subclávias – para o auxílio na interpretação e consequente aumento da acurácia do DTC.

Vários estudos experimentais e clínicos já demonstraram que o ultrassom facilita a atividade de agentes fibrinolíticos devido a melhora no transporte da medicação, alteração da estrutura da fibrina e aumento da ligação tPA-fibrina. O estudo Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic t-PA (CLOTBUST) demonstrou uma possível potencialização da trombólise quando utilizada concomitantemente com o DTC, nos casos de documentação de oclusão de ACM com menos de 3 horas de evolução. Há um maior índice de recanalização e melhora da independência funcional com a monitoração contínua durante a infusão endovenosa do trombolítico. A utilização de solução de microbolhas endovenosa tem demonstrado aumentar ainda mais o efeito obtido pela associação do DTC com o trombolítico.

Entre as informações obtidas pelo método, o DTC também possibilita o reconhecimento da recanalização precoce na ACM ocluída após a infusão do trombolítico independente da recuperação clínica, conhecido como cérebro hibernado. O padrão de recanalização, quando espontânea, deve sempre ser diferenciado de estenose intracraniana, a qual pode apresentar-se com achados similares no exame inicial. Os exames sequenciais serão fundamentais para a definição, uma vez que na recanalização as velocidades de fluxo retornam aos valores próximos à normalidade em um período variável.

Outro achado importante é a reoclusão após recanalização, sendo esse um fator de pior prognóstico para o paciente, com limitações funcionais semelhantes à de pacientes que não apresentaram recanalização inicial.

DOENÇA FALCIFORME (DF)

O DTC também pode ser utilizado como critério de indicação para modificação de terapêutica, conforme ocorre em crianças com doença falciforme, nas quais alterações significativas de velocidade de fluxo sanguíneo identificadas pelo DTC incluem estes pacientes em terapias específicas (transfusão), o que reduz o risco de um primeiro AVCi nesta população.

Adams *et al.* foram pioneiros no estudo da hemodinâmica cerebral de crianças com DF ao demonstrar que até 10% daquelas com DF sem sinais ou sintomas neurológicos apresentavam velocidades de pico sistólico (VFSs) elevadas, o que era sugestivo de estenose. Quando não tratados com transfusão de troca (TT) profilática, o risco relativo de DCV foi estimado em 40%. Estudo realizado nesta população demonstrou redução de 90% do risco relativo para a incidência de DCV. Este estudo, denominado Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP), foi realizado em crianças de 2 a 16

anos com DF (forma homozigota e S β -talassemia) encaminhadas para realizar o DTC. É feita a avaliação das médias de VFS insonando-se as artérias ACM e ACI, principalmente. Quando estas velocidades ultrapassam 220 cm/s, o exame é considerado de valor preditivo elevado para DCV, sendo a criança orientada ao procedimento de transfusão de troca com o objetivo de manter os níveis de hemoglobina S abaixo de 30%. Quando as velocidades obtidas nestas artérias ficam compreendidas entre 170 e 220 cm/s, o valor preditivo para DCV é considerado moderado, sendo o exame repetido em algumas semanas. Valores abaixo de 170 cm/s são considerados normais. Ainda existem vários questionamentos relacionados com estes pacientes, como momento de suspensão do tratamento e sua utilidade em indivíduos adultos. Porém, atualmente o uso do DTC em crianças com DF deve ser imperativo para a prevenção de complicações isquêmicas cerebrais.

A utilização do DTC também ocorre em ambiente de terapia intensiva, onde, devido a sua portabilidade, informação em tempo real e fácil repetição, a monitoração de pacientes com hemorragia subaracnóidea pelo DTC permite identificar aqueles que evoluem para vasospasmo assintomático e, com isso, evitar a presença de déficits neurológicos isquêmicos tardios. Sua utilização também ocorre como exame complementar no diagnóstico de morte encefálica, conforme critérios do Conselho Federal de Medicina (CFM).

REFERÊNCIAS

Alexandrov, ACerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment. New York: Blackwell Publishing/Futura, 2004.

Alexandrov, AV, Hall, CE, Labiche, LA, Wojner, AW, Grotta, JC. Ischemic stunning of the brain. Early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004; 35:449–452.

Alexandrov, AV, Molina, CA, Grotta, J, Garami, Z, Ford, SR, Alvarez-Sabin, J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004; 351:2170–2178.

Arenillas, JF, Molina, CA, Montaner, J, Abilleira, S, González-Sánchez, MA, Álvarez-Sabín, J, Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 2001; 32:2898–2904

Babikian, VL, Wechsler, LRTranscranial Doppler ultrasonography. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1999.

Barbosa, MF, Abdala, N, Carrete, H, Jr., et al. Reference values for measures of blood flow velocities and impedance indexes in healthy individuals through conventional transcranial Doppler. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(3B):829–838.

Chernyshev, OY, Garami, Z, Calleja, S, Song, J, Campbell, MS, Noser, CA, et al. Yield and accuracy of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2005; 36:32–37.

Demchuk, AM, Burgin, WS, Christou, I, Felberg, RA, Barber, PA, Hill, MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001; 32:89–93.

Felberg, RA, Christou, I, Demchuk, AM, Malkoff, M, Alexandrov, AV. Screening for intracranial stenosis with transcranial Doppler: the accuracy of mean flow velocity thresholds. *J Neuroimaging*. 2002; 12:1–6.

Jauss, M, Zanette, E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovascular Diseases*. 2000; 10:490–496.

Lange, MC, Zétola, VF, De Sousa, AM, et al. Transcranial Doppler for patent foramen ovale screening: is there a good correlation with transesophageal echocardiography? *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2008; 66:785–789.

Lobo, CL, Cançado, RD, Leite, AC, et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 33(1):43–48.

Malheiros, SM, Massaro, AR, Gabbai, AA, Pessa, CJ, Gerola, LR, Branco, JN, et al. Is the number of microembolic signals related to neurologic outcome in coronary bypass surgery? *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59:1–5.

Markus, HS, Droste, D, Kaps, M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the multicentre CARESS study. *Circulation*. 2005; 111:2233–2340.

Molina, CA, Ribo, M, Rubiera, M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2006; 37:425–429.

Molina, CA, Serena, J, Alvarez, Sabín Manual de Doppler transcraneal. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2000.

Newell, DW, Aaslid, R Transcranial Doppler. New York: Raven Press, 1992.

Ringelstein, EB, Droste, DW, babikian, VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998; 29:725–729.

Sloan, MA, Alexandrov, AV, Tegeler, CH, Spencer, MP, Caplan, LR, Feldman, E, et al. Assessment transcranial Doppler ultrasonography report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 62:1468–1481.

Wong, KS, Li, H, Chan, YL, Ahuja, A, Lam, WWM, Wong, A, et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2000; 31:2641–2647.

Zétola, VF, Lange, MC, Muzzio, JA, et al. Transcranial Doppler in the neurological practice. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(1):100–103.

Zétola VF, Lange MC. Manual de Doppler Transcraniano. Academia Brasileira de Neurologia. Departamento Científico de Doppler Transcraniano. Curitiba; 2006.

Zétola, VF, Lange, MC. The utility of transcranial Doppler in the acute ischemic stroke. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(6):795–798.

PARTE 3

Cefaleias

ESBOÇO

Capítulo 12: Introdução ao Estudo das Cefaleias

Capítulo 13: Epidemiologia da Cefaleia no Mundo e no Brasil

Capítulo 14: Migrânea e suas Variantes

Capítulo 15: Tratamento da Crise Aguda de Migrânea

Capítulo 16: Tratamento Profilático

Capítulo 17: Cefaleia do Tipo Tensional

Capítulo 18: Cefaleias Crônicas Diárias

Capítulo 19: Cefaleia em Salvas e Outras Cefaleias Trigeminoautonômicas

Capítulo 20: Outras Cefaleias

Capítulo 21: Cefaleias Secundárias

Capítulo 22: Cefaleias na Infância e na Adolescência

CAPÍTULO 12

Introdução ao Estudo das Cefaleias

Elder Machado Sarmiento e Cláudio Manoel Brito

INTRODUÇÃO

As cefaleias são um grupo de doenças de ocorrência quase universal. A maioria das pessoas, em algum momento de suas vidas, já sofreu ou sofre deste mal. Se considerarmos a prevalência em um período de 1 ano, chegamos perto de 90%, e, ao longo da vida, ao assombroso número de 99%. Em suma, poucas patologias de ocorrência mundial chegam perto destas cifras. Mundialmente é estimado que 600 milhões de pessoas sofrem de migrânea, sendo que 5% das mulheres e 2,8% dos homens sentem dor de cabeça mais de 180 dias por ano. Nos EUA, durante o período de um ano, 9% dos adultos procuram um clínico queixando-se de cefaleia e 83% se automedicam. Cientificamente já está mais do que estabelecido que o abuso de analgésicos leva à piora da dor de cabeça, dificultando bastante a abordagem terapêutica destes pacientes e aumentando o seu sofrimento.

O diagnóstico diferencial das cefaleias é um dos mais extensos em medicina, com mais de 300 diferentes tipos e causas descritos. As cefaleias primárias são, ao mesmo tempo, sintoma e doença. As cefaleias secundárias são causadas por alguma patologia, sendo, nestes casos, somente um sintoma e tendo o diagnóstico baseado em suas causas. Apesar de todo o avanço tecnológico alcançado nas últimas décadas, a maioria das dores de cabeça é diagnosticada mediante anamnese e exame físico, não sendo necessário exame complementar. Embora em sua maioria as cefaleias encontradas sejam primárias, algumas formas secundárias têm como causas patologias graves e incapacitantes, devendo ser reconhecidas prontamente.

Desde a primeira publicação da Classificação Internacional das Cefaleias, em 1988, tendo a segunda ocorrido em 2004, houve um grande avanço no conhecimento das cefaleias, organizando de forma racional as principais causas e tipos, possibilitando a uniformização dos dados e, com isso, facilitando o diagnóstico e a pesquisa científica. Na segunda edição desta classificação as cefaleias são divididas em três categorias, sendo a primeira o grupo das cefaleias primárias; a segunda, das secundárias; e o terceiro, das neuralgias cranianas, dor facial primária e central e outras cefaleias. Esta última classificação pode ser obtida na íntegra no site da Sociedade Brasileira de Cefaleia (www.sbce.med.br). A terceira classificação já se encontra em andamento, e a sua publicação está prevista para breve.

O [Quadro 12.1](#) mostra a segunda edição da Classificação Internacional das Cefaleias.

Quadro 12.1 Classificação internacional das cefaleias – segunda edição

Parte 1. Cefaleias primárias

Migrânea

Cefaleia do tipo tensional

Cefaleia em salvas e outras cefaleias trigeminoautonômicas
Outras cefaleias primárias

Parte 2. Cefaleias secundárias

Cefaleia atribuída a trauma cefálico e/ou cervical

Cefaleia atribuída a doença vascular craniana ou cervical

Cefaleia atribuída a transtorno intracraniano não vascular

Cefaleia atribuída a uma substância ou a sua retirada

Cefaleia atribuída a infecção

Cefaleia atribuída a transtorno da homeostase

Cefaleia ou dor facial atribuída a transtorno de crânio, pescoço, olhos, ouvidos, nariz, seios da face, dentes, boca ou outras estruturas faciais ou cranianas

Cefaleia atribuída a transtorno psiquiátrico

Parte 3. Neuralgias cranianas, dor facial primária e central e outras cefaleias

Neuralgias cranianas e outras centrais de dor facial

Outras cefaleias, neuralgias cranianas e dor facial primária ou central

Nesta seção serão descritas as principais cefaleias, bem como a abordagem e o tratamento. Tentamos primar pela objetividade e praticidade, evitando o aprofundamento tanto quanto possível, já que o objetivo é permitir fácil acesso aos princípios básicos dos principais tipos de cefaleia com que nos defrontamos no nosso dia a dia.

CAPÍTULO 13

Epidemiologia da Cefaleia no Mundo e no Brasil

Luiz Paulo Queiroz

Cefaleia é uma das queixas mais comuns nos ambulatórios de clínica médica e o diagnóstico mais frequente nos ambulatórios de neurologia geral. Admite-se que pelo menos 95% das pessoas têm ou terão um episódio de dor de cabeça ao longo da vida.

Epidemiologia tem sido definida como “o estudo da distribuição e dos determinantes da frequência das doenças”. Em cefaleia, a epidemiologia tem-se preocupado em descrever a distribuição dos vários tipos de dor de cabeça na população, entre homens e mulheres, nos diferentes grupos etários, raças, estados civis, graus de escolaridade, tipos de trabalho, níveis socioeconômicos, tipos de comunidades (urbanas e rurais), e nas mais variadas regiões geográficas, em diversos países, nos cinco continentes.

O estudo da epidemiologia tem implicações importantes na definição dos critérios diagnósticos das cefaleias e também pode fornecer pistas para a formulação de estratégias de prevenção e de tratamento desta entidade. Estudos epidemiológicos são essenciais para determinar a história natural das dores de cabeça e sua associação a outras doenças, investigar os fatores de risco sociodemográficos, estimar a magnitude do problema socioeconômico e determinar o impacto da cefaleia na vida dos indivíduos e na sociedade, permitindo um planejamento apropriado dos recursos alocados para os serviços de saúde.

Os problemas metodológicos relacionados com o estudo da epidemiologia da cefaleia são: a subjetividade na definição dos casos, a natureza episódica das desordens, a composição e a representatividade da população de estudo, o método da coleta de dados e os métodos de análise estatística. Uma das principais dificuldades encontradas nos estudos de cefaleia é a subjetividade na definição dos casos. Visando uma melhor uniformidade no instrumento diagnóstico, a International Headache Society (IHS) introduziu, em 1988, um conjunto de critérios operacionais para a classificação das cefaleias, que foram revisados em 2004. Devido a uma grande variação nos métodos empregados, além das diferenças socioculturais das populações, as prevalências das cefaleias variam consideravelmente entre os diversos estudos.

Num artigo de revisão publicado em 2007 como parte da campanha global para aliviar o impacto da dor de cabeça (*Lifting the Burden*), em que foram analisados 107 estudos populacionais que utilizaram os critérios diagnósticos da IHS, em diversos países dos cinco continentes, a prevalência anual média de cefaleia foi de 46%; de migrânea, 11%; de cefaleia do tipo tensional (CTT), 42%; e de cefaleia crônica diária (CCD), 3%.

Estudos epidemiológicos de cefaleia com abrangência nacional já foram realizados em diversos países, como Alemanha, Áustria, Canadá, Coreia, EUA, França, Inglaterra, Japão, Porto Rico, Suécia e, recentemente, Brasil.

A migrânea é o tipo de cefaleia mais estudado em todo o mundo. É, juntamente com a CCD, a que mais causa incapacidade nas atividades dos pacientes, determinando um expressivo prejuízo funcional, com significativo impacto econômico na sociedade. A prevalência anual variou de 1% em Hong Kong a

27,5% na Alemanha. Os estudos com estimativas da prevalência da migrânea estão mostrados no [Quadro 13.1](#).

Quadro 13.1 Prevalência de migrânea, total e por sexo, em estudos populacionais

Continentes País	Autores	Mulheres %	Homens %	Total %
Europa				
Áustria	Lampl <i>et al.</i>	13,8	6,1	10,2
Alemanha	Göbel <i>et al.</i> <i>et al.</i>	32	22	27,5
Croácia	Zivadinov <i>et al.</i> <i>et al.</i>	20,2	13	16,7
Dinamarca	Rasmussen <i>et al.</i> <i>et al.</i>	15	6	10
Dinamarca	Russell <i>et al.</i> <i>et al.</i>	24,0	12	18
Dinamarca	Lyngberg <i>et al.</i> <i>et al.</i>	23,5	5,4	15,5
França	Henry <i>et al.</i> <i>et al.</i>	11,9	4	8,1
França	Henry <i>et al.</i> <i>et al.</i>	11,2	4	7,9
França	Lantéri-Minet <i>et al.</i> <i>et al.</i>	15,7	6,3	11,2
Geórgia	Katsarava <i>et al.</i> <i>et al.</i>	7,7	4,6	6,5
Holanda	Launer <i>et al.</i> <i>et al.</i>	25	7,5	16,3
Hungria	Bánk, Márton	–	–	9,6
Inglaterra	Steiner <i>et al.</i> <i>et al.</i>	18,3	7,6	14,3
Noruega	Hagen <i>et al.</i> <i>et al.</i>	15,6	7,5	11,6
Suécia	Dahlöf, Linde	16,7	9,5	13,2
Suíça	Merikangas <i>et al.</i> <i>et al.</i>	32,7	16,1	24,5
Turquia	Celik <i>et al.</i> <i>et al.</i>	29,3	9,3	19,9
Turquia	Kececi, Dener	17,1	7,9	12,5
América do Norte				
Canadá	O'Brien <i>et al.</i> <i>et al.</i>	21,9	7,4	14,6
Canadá	Pryse-Phillips <i>et al.</i> <i>et al.</i>	–	–	16,2
EUA	Stewart <i>et al.</i> <i>et al.</i>	17,6	5,7	11,8
EUA	Lipton <i>et al.</i> <i>et al.</i>	18,2	6,2	12,2
EUA	Lipton <i>et al.</i> <i>et al.</i>	17,1	5,6	11,7
América Latina				
Argentina	Morillo <i>et al.</i> <i>et al.</i>	6,1	3,8	5
Brasil	Fernandes	–	–	21,4
Brasil	Morillo <i>et al.</i> <i>et al.</i>	17,4	7,8	12,6
Brasil	Pahim <i>et al.</i> <i>et al.</i>	16,2	3,9	10,7
Brasil	Queiroz <i>et al.</i> <i>et al.</i>	28,8	14,2	22,1
Brasil	Queiroz <i>et al.</i> <i>et al.</i>	20,9	9,3	15,2
Brasil	Wiehe	22,5	10,1	16,3
Chile	Lavados, Tenhamm	11,9	2	7,3
Colômbia	Morillo <i>et al.</i> <i>et al.</i>	13,8	4,8	9,3
Equador	Morillo <i>et al.</i>	13,5	2,9	8,2
México	Morillo <i>et al.</i> <i>et al.</i>	12,1	3,9	10
Peru	Jaillard <i>et al.</i> <i>et al.</i>	7,8	2,3	5,3
Porto Rico	Miranda <i>et al.</i> <i>et al.</i>	16,7	6	13,5
Venezuela	Morillo <i>et al.</i> <i>et al.</i>	12,2	4,7	8,5
África				
Etiópia	Tekle Haimanot <i>et al.</i> <i>et al.</i>	4,2	1,7	3
Nigéria	Osuntokun <i>et al.</i> <i>et al.</i>	5,6	5	5,3
Tanzânia	Dent <i>et al.</i>	7	2,5	5
Ásia				
Arábia Saudita	Abduljabbar <i>et al.</i>	–	–	2,6
Cingapura	Ho, Ong	3,6	2,4	3,1
Coreia	Roh <i>et al.</i>	24,3	20,2	22,3
Hong Kong	Cheung	6,2	3,0	4,7
Hong Kong	Wong <i>et al.</i>	1,5	0,6	1
Japão	Sakai, Igarashi	13	3,6	8,4
Japão	Takeshima <i>et al.</i>	9,1	2,3	6
Malásia	Alders <i>et al.</i>	11,3	6,7	9
Oman	Deleu <i>et al.</i>	–	–	10,1
Taiwan	Wang <i>et al.</i>	14,4	4,5	9,1
Oceania				
Nova Zelândia	Thomson <i>et al.</i>	–	–	22,1

Embora a CTT seja considerada o tipo de dor de cabeça que mais frequentemente aflige a população mundial, não existem muitos estudos epidemiológicos sobre ela. Nesses estudos as taxas variaram amplamente, de 2% em Hong Kong a 86,5% na Dinamarca. O [Quadro 13.2](#) apresenta as estimativas de prevalência nos vários estudos.

Quadro 13.2 Prevalência de CTT, total e por sexo, em estudos populacionais

Continente País	Autores	Mulheres %	Homens %	Total %
Europa				
Alemanha	Göbel <i>et al.</i>	39	37	38,3
Croácia	Zivadinov <i>et al.</i>	37,1	32,3	34,8
Dinamarca	Rasmussen <i>et al.</i>	76	58	69
Dinamarca	Lyngberg <i>et al.</i>	90,4	81,5	86,5
Geórgia	Katsarava <i>et al.</i>	12	6,8	10
Suíça	Merikangas <i>et al.</i>	18	13,5	15,8
Turquia	Köseoglu <i>et al.</i>	18,8	–	–
América do Norte				
Canadá	Pryse-Phillips <i>et al.</i>	–	–	36,0
EUA	Schwartz <i>et al.</i>	44,8	37,7	40,5
América Latina				
Brasil	Fernandes	–	–	16,8
Brasil	Queiroz <i>et al.</i>	20,8	25,3	22,9
Brasil	Queiroz <i>et al.</i>	9,5	15,4	13
Brasil	Wiehe <i>et al.</i>	70,9	61,5	66,2
Chile	Lavados, Tenhamm	35,2	18,1	26,9
Ásia				
Arábia Saudita	Abduljabbar <i>et al.</i>	–	–	3,1
Cingapura	Ho, Ong	13,6	12	12,9
Coreia	Roh <i>et al.</i>	14,7	17,8	16,2
Hong Kong	Cheung	–	–	27,1
Hong Kong	Wong <i>et al.</i>	2,7	1,3	2
Japão	Sakai, Igarashi	–	–	15,6
Japão	Takeshima <i>et al.</i>	26,4	16,2	21,7
Malásia	Alders <i>et al.</i>	29,6	23,3	26,5

A CCD é um grupo heterogêneo de doenças, incluindo cefaleias primárias e secundárias, em que a

dor de cabeça ocorre em 15 ou mais dias por mês, durante pelo menos 3 meses consecutivos. As CCDs primárias, ou seja, aquelas não causadas por outras doenças subjacentes, com duração de 4 ou mais horas, podem ser subdivididas em migrânea crônica, CTT crônica, hemicrania contínua e cefaleia persistente e diária desde o início. Os estudos epidemiológicos em CCD geralmente incluem apenas a migrânea crônica e a CTT crônica.

A CCD é uma das condições médicas mais incapacitantes, sendo muito frequente nos centros de atendimento terciário de cefaleias. Apesar disso, são poucos os estudos epidemiológicos que abordam este tema. A prevalência estimada de CCD, nesses estudos, varia de 1,4% em Cingapura a 7,6% na Geórgia. Essas taxas são mostradas no [Quadro 13.3](#).

Quadro 13.3 Prevalência de CCD, total e por sexo, em estudos populacionais

Continente País	Autores	Mulheres %	Homens %	Total %
Europa				
Dinamarca	Rasmussen	5	2	3
Dinamarca	Lyngberg <i>et al.</i>	–	–	4,8
Espanha	Castillo <i>et al.</i>	8,7	1	4,7
França	Lantéri-Minet <i>et al.</i>	4,2	1,6	3
Geórgia	Katsarava <i>et al.</i>	9,3	5,1	7,6
Holanda	Wiendels <i>et al.</i>	–	–	3,7
Noruega	Hagen <i>et al.</i>	2,8	1,7	2,4
Turquia	Köseoglu <i>et al.</i>	6,3	–	–
América do Norte				
EUA	Scher <i>et al.</i>	5	2,8	4,1
EUA	Schwartz <i>et al.</i>	2,8	1,4	2,2
América Latina				
Brasil	Fernandes	–	–	2,6
Brasil	Queiroz <i>et al.</i>	10,1	2,1	6,4
Brasil	Queiroz <i>et al.</i>	9,5	4	6,9
Brasil	Wiehe <i>et al.</i>	9,3	5,2	7,3
Chile	Lavados, Tenhamm	3,9	1,1	2,6
Ásia				
Cingapura	Ho, Ong	3,3	1,6	2,7
Japão	Takeshima <i>et al.</i>	2,7	1,5	2,1
Taiwan	Lu <i>et al.</i>	4,3	1,9	3,2
África				
Etiópia	Tekle Haimanot <i>et al.</i>	2,3	1	1,7

No Brasil, o primeiro estudo epidemiológico em cefaleia, de base populacional, foi realizado por um grupo de cardiologistas, em Porto Alegre (RS). Foi encontrada uma prevalência anual de cefaleia de

63,1%; de migrânea, 16,3%; de CTT, 66,2%; e de CCD, 7,3% (todas referidas como CTT crônica). Foi também relatado que a hipertensão arterial sistêmica não estava relacionada com a queixa de cefaleia, e que os migranosos apresentavam a pressão arterial mais baixa que os indivíduos sem cefaleia. Num estudo multicêntrico, em vários países da América Latina, a prevalência anual de cefaleia (62%) e de migrânea (12,6%) no Brasil foi estimada, nas cidades de Marília e São Paulo (SP). Em Ribeirão Preto (SP), numa dissertação de mestrado não publicada, a prevalência de cefaleia no último ano foi de 44,9%; de migrânea, 21,4%; de CTT, 16,8%; e de CCD, 2,6%. Outro estudo, desta vez realizado em Pelotas (RS), encontrou uma prevalência anual de cefaleia de 71,3% e de migrânea, de 10,7%. A migrânea foi mais prevalente em mulheres, estando significativamente associada a cor de pele branca e uso de anticoncepcional oral. Em Florianópolis (SC), a prevalência anual de cefaleia foi de 80,8%; de migrânea, 22,1%; de CTT, 22,9%; e de CCD, 6,4%. Neste estudo, a migrânea foi mais prevalente em mulheres, nos divorciados ou viúvos e em indivíduos com baixo nível socioeconômico. Na pequena cidade de Capela Nova (MG), a prevalência de cefaleia no último ano foi estimada em 65,4%.

No único estudo epidemiológico brasileiro com abrangência nacional, a prevalência no último ano de cefaleia foi estimada em 72,2%; de migrânea, 15,2%; de CTT, 13%; e de CCD, 6,9%. Migrânea foi mais prevalente em mulheres, numa razão de 2 mulheres:1 homem, e estava significativamente associada a indivíduos com baixa renda familiar, alta escolaridade e sedentários. A CTT foi mais prevalente em homens, numa razão de 1,6 homens:1 mulher, e estava significativamente associada aos indivíduos com alta escolaridade. A CCD era mais prevalente em mulheres, numa razão de 2,4 mulheres:1 homem, e estava estatisticamente associada aos indivíduos desempregados, com baixa renda familiar e sedentários.

As taxas de prevalência de cefaleia, especialmente de migrânea e CCD, são altas na população brasileira. As cefaleias devem ser consideradas, portanto, um problema de saúde pública real e relevante.

REFERÊNCIAS

Abduljabbar, M, Ogunniyi, A, al Balla, S, Alballaa, S, al-Dalaan, A. Prevalence of primary headache syndrome in adults in the Qassim region of Saudi Arabia. *Headache*. 1996; 36:385–388.

Alders, EE, Hentzen, A, Tan, CT. A community-based prevalence study on headache in Malaysia. *Headache*. 1996; 36:379–384.

Bánk, J, Márton, S. Hungarian migraine epidemiology. *Headache*. 2000; 40:164–169.

Castillo, J, Muñoz, P, Guitera, V, Pascual, J. Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*. 1999; 39:190–196.

Celik, Y, Ekuklu, G, Tokuç, B, Utku, U. Migraine prevalence and some related factors in Turkey. *Headache*. 2005; 45:32–36.

Cheung, RT. Prevalence of migraine, tension-type headache, and other headaches in Hong Kong. *Headache*. 2000; 40:473–479.

Dahlöf, C, Linde, M. One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. *Cephalalgia*. 2001; 21:664–671.

Deleu, D, Khan, MA, Al Shehab, TAH. Prevalence and clinical characteristics of headache in a rural

community in Oman. *Headache*. 2002; 42:963–973.

Dent, W, Spiss, H, Helbok, R, Matuja, W, Scheunemann, S, Schmutzhard, E. Prevalence of migraine in a rural area in South Tanzania: a door-to-door survey. *Cephalalgia*. 2004; 24:960–966.

Fernandes, L. Estudo Epidemiológico de cefaleia na cidade de Ribeirão Preto, SP [Tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2004.

Ferri-de-Barros, JE, Nitrini, R. Which patients does the neurologist assist? Basis for a curriculum in neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996; 54:637–644.

Göbel, H, Petersen-Braun, M, Soyka, D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1994; 14:97–106.

Hagen, K, Zwart, JA, Vatten, L, Stovner, LJ, Bovim, G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache—head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia*. 2000; 20:900–906.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1):1–160.

Henry, P, Auray, JP, Gaudin, AF, Dartigues, JF, Duru, G, Lantéri-Minet, M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 2002; 59:232–237.

Henry, P, Michel, P, Brochet, B, Dartigues, JF, Tison, S, Salamon, R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. GRIM. *Cephalalgia*. 1992; 12:229–237.

Ho, K, Ong, BK. A community-based study of headache diagnosis and prevalence in Singapore. *Cephalalgia*. 2003; 23:6–13.

Jaillard, AS, Mazetti, P, Kala, E. Prevalence of migraine and headache in a high-altitude town of Peru: a population-based study. *Headache*. 1997; 37:95–101.

Katsarava, Z, Dzagnidze, A, Kukava, M, Mirvelashvili, E, Djibuti, M, Janelidze, M, et al. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors. *Neurology*. 2009; 73:1796–1803.

Kececi, H, Dener, S. Epidemiological and clinical characteristics of migraine in Sivas, Turkey. *Headache*. 2002; 42:275–280.

Köseoglu, E, Naçar, M, Talaslioglu, A, Cetinkaya, F. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension type headache in 1146 females in Kayseri, Turkey. *Cephalalgia*. 2003; 23:381–388.

Lampl, C, Buzath, A, Baumhackl, U, Klingler, D. One-year prevalence of migraine in Austria: a nationwide survey. *Cephalalgia*. 2003; 23:280–286.

Lantéri-Minet, M, Auray, J, El Hasnaoui, A, Dartigues, J, Duru, G, Henry, P, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain*. 2003; 102:143–149.

- Lantéri-Minet, M, Valade, D, Géraud, G, Chautard, MH, Lucas, C. Migraine and probable migraine—results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia*. 2005; 25:1146–1158.
- Launer, LJ, Terwindt, GM, Ferrari, MD, The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53:537–542
- Lavados, PM, Tenhamm, E. Epidemiology of migraine headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia*. 1997; 17:770–777.
- Lavados, PM, Tenhamm, E. Epidemiology of tension-type headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia*. 1998; 18:552–558.
- Lipton, RB, Bigal, ME, Diamond, M, Freitag, F, Reed, ML, Stewart, WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68:343–349.
- Lipton, RB, Silberstein, SD, Stewart, WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache*. 1994; 34:319–328.
- Lipton, RB, Stewart, WF, Diamond, S, Diamond, ML, Reed, M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001; 41:646–657.
- Lu, SR, Fuh, JL, Chen, WT, Juang, KD, Wang, SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001; 21:980–986.
- Lyngberg, AC, Rasmussen, BK, Jørgensen, T, Jensen, R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20:243–249.
- Merikangas, KR, Whitaker, AE, Isler, H, Angst, J. The Zurich Study: XXIII. Epidemiology of headache syndromes in the Zurich cohort study of young adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1994; 244:145–152.
- Miranda, H, Ortiz, G, Figueroa, S, Peña, D, Guzmán, J. Prevalence of headache in Puerto Rico. *Headache*. 2003; 43:774–778.
- Morillo, LE, Alarcon, F, Aranaga, N, Aulet, S, Chapman, E, Conterno, L, et al. Prevalence of migraine in Latin America. *Headache*. 2005; 45:106–117.
- O'Brien, B, Goeree, R, Streiner, D. Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. *Int J Epidemiol*. 1994; 23:1020–1026.
- Osuntokun, BO, Adeuja, AO, Nottidge, VA, Bademosi, O, Alumide, AO, Ige, O, et al. Prevalence of headache and migrainous headache in Nigerian Africans: a community-based study. *East Afr Med J*. 1992; 69:196–199.
- Pahim, LS, Menezes, AMB, Lima, R. Prevalence and factors associated to migraine in adult population, Southern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40:692–698.

- Pryse-Phillips, W, Findlay, H, Tugwell, P, Edmeads, J, Murray, TJ, Nelson, RF. A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension-type headache. *Can J Neurol Sci.* 1992; 19:333–339.
- Queiroz, LP, Barea, LM, Blank, N. An epidemiological study of headache in Florianopolis, Brazil. *Cephalalgia.* 2006; 26:122–127.
- Queiroz, LP, Peres, MFP, Kowacs, F, Piovesan, EJ, Ciciarelli, MC, Souza, JA, et al. Chronic daily headache in Brazil: a nationwide population-based study. *Cephalalgia.* 2008; 28:1264–1269.
- Queiroz, LP, Peres, MFP, Piovesan, EJ, Kowacs, F, Ciciarelli, MC, Souza, JA, et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia.* 2009; 29:642–649.
- Queiroz, LP, Peres, MFP, Piovesan, EJ, Kowacs, F, Ciciarelli, MC, Souza, JA, et al. A nationwide population-based study of tension-type headache in Brazil. *Headache.* 2009; 49:71–78.
- Rasmussen, BK, Jensen, R, Schroll, M, Olesen, J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44:1147–1157.
- Rasmussen, BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 1995; 15:45–68.
- Roh, JK, Kim, JS, Ahn, YO. Epidemiologic and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in Korea. *Headache.* 1998; 38:356–365.
- Russell, MB, Rasmussen, BK, Thorvaldsen, P, Olesen, J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol.* 1995; 24:612–618.
- Sakai, F, Igarashi, H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia.* 1997; 17:15–22.
- Scher, AI, Stewart, WF, Liberman, J, Lipton, RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache.* 1998; 38:497–506.
- Schwartz, BS, Stewart, WF, Simon, D, Lipton, RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA.* 1998; 279:381–383.
- Silva Junior, A, Krymchantowski, A, Moreira, P, Vasconcelos, L, Gomez, R, Teixeira, A. Prevalence of headache in the entire population of a small city in Brazil. *Headache.* 2009; 49:895–899.
- Steiner, TJ, Scher, AI, Stewart, WF, Kolodner, K, Liberman, J, Lipton, RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia.* 2003; 23:519–527.
- Stewart, WF, Lipton, RB, Celentano, DD, Reed, ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA.* 1992; 267:64–69.
- Stovner, L, Hagen, K, Jensen, R, Katsarava, Z, Lipton, R, Scher, A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007; 27:193–210.

Stovner, L, Scher, A. Epidemiology of headache. In: Olesen J, Goadsby P, Ramadan N, eds. *The Headaches*. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2005:17–25.

Takeshima, T, Ishizaki, K, Fukuhara, Y, Ijiri, T, Kusumi, M, Wakutani, Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache*. 2004; 44:8–19.

Tekle Haimanot, R, Seraw, B, Forsgren, L, Ekbom, K, Ekstedt, J. Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in an Ethiopian rural community. *Cephalalgia*. 1995; 15:482–488.

Thomson, AN, White, GE, West, R. The prevalence of bad headaches including migraine in a multiethnic community. *N Z Med J*. 1993; 106:477–480.

Wang, SJ, Fuh, JL, Young, YH, Lu, SR, Shia, BC. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia*. 2000; 20:566–572.

Wiehe, M, Fuchs, SC, Moreira, LB, Moraes, RS, Fuchs, FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens*. 2002; 20:1303–1306.

Wiendels, NJ, Knuistingh Neven, A, Rosendaal, FR, Spinhoven, P, Zitman, FG, Assendelft, WJJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*. 2006; 26:1434–1442.

Wong, TW, Wong, KS, Yu, TS, Kay, R. Prevalence of migraine and other headaches in Hong Kong. *Neuroepidemiology*. 1995; 14:82–91.

Zivadinov, R, Willheim, K, Jurjevic, A, Sepic-Grahovac, D, Bucuk, M, Zorzon, M. Prevalence of migraine in Croatia: a population-based survey. *Headache*. 2001; 41:805–812.

Zivadinov, R, Willheim, K, Sepic-Grahovac, D, Jurjevic, A, Bucuk, M, Brnabic-Razmilic, O, et al. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia*. 2003; 23:336–343.

CAPÍTULO 14

Migrânea e suas Variantes

Carlos A. Bordini

Migrânea é um termo derivado do grego, *hemicrania*, significando metade da cabeça. Em português também se usa o termo de significado semelhante, porém de origem árabe, enxaqueca, contudo esse último termo tem também uma conotação pejorativa e tem sido evitado nos meios acadêmicos. Observe-se que, a despeito de seu significado original, em um terço dos casos a migrânea envolve ambos os lados da cabeça e em outros 20% se inicia de um lado e se torna bilateral.

A migrânea é uma moléstia que tipicamente ocorre em episódios caracterizados por cefaleia associada a náusea, foto e fonofobia e, por vezes, sintomas neurológicos focais denominados aura.

Os sintomas do episódio migranoso são amplamente variáveis entre diferentes indivíduos e mesmo entre crises no mesmo indivíduo, fato que trazia consideráveis dificuldades diagnósticas, o que foi satisfatoriamente resolvido pela Sociedade Internacional de Cefaleia, que elaborou uma minuciosa classificação das cefaleias. Essa classificação contempla a migrânea da seguinte maneira:

“Migrânea pode ser dividida em dois subgrupos principais. Migrânea sem aura, que é uma síndrome clínica caracterizada por cefaleia com características específicas e sintomas associados, e migrânea com aura, que é primariamente caracterizada pelos sintomas neurológicos focais que normalmente precedem ou, às vezes, acompanham a cefaleia. Alguns pacientes também experimentam uma fase premonitória, antecedendo em horas ou dias o aparecimento da cefaleia, e uma fase de resolução de cefaleia. Sintomas premonitórios e de resolução incluem hiperatividade, hipoatividade, depressão, apetite específico para determinadas comidas, bocejamento repetitivo e outros sintomas inespecíficos reportados por alguns pacientes”.

MIGRÂNEA SEM AURA

Termos previamente utilizados: migrânea comum, hemicrania simples.

Descrição: cefaleia recorrente manifestando-se em ataques que duram de 4 a 72 horas. Características típicas da cefaleia são localização unilateral, qualidade pulsátil, intensidade moderada ou severa, exacerbação por atividade física rotineira e associada a náusea e/ou fotofobia e fonofobia.

Critérios diagnósticos:

- a. Pelo menos cinco ataques que preencham os critérios B-D.
- b. Cefaleia durando 4-72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz).
- c. Cefaleia preenche ao menos duas das seguintes características.
 - localização unilateral;
 - qualidade pulsátil;
 - intensidade da dor moderada ou severa;
 - exacerbada por (fazendo que se evite) atividade física rotineira (por exemplo, caminhando ou subir degraus);
- d. Durante a cefaleia, pelo menos um dos seguintes:

- náuseas e/ou vômitos;
 - fotofobia e fonofobia;
- e. Não atribuída a outro transtorno.

Comentários: em crianças, as crises podem durar de 1 a 72 horas (embora a evidência que suporte duração menor de 2 horas em crises não tratadas em crianças ainda requeira confirmação por meio de estudo prospectivo com diário de cefaleia).

A cefaleia da migrânea é geralmente bilateral em crianças; padrão semelhante ao do adulto, de dor unilateral, normalmente emerge ao final da adolescência ou início da vida adulta.

Migrânea sem aura é o subtipo mais comum de migrânea. Tem uma frequência de ataques maior e normalmente é mais incapacitante que migrânea com aura.

Ataques muito frequentes de migrânea são agora codificados como migrânea crônica, contanto que não haja abuso de medicamentos. Migrânea sem aura é a cefaleia mais propensa a se cronificar com o uso frequente de medicamento sintomático, resultando em uma nova cefaleia, codificada como cefaleia por abuso de medicamentos.

MIGRÂNEA COM AURA

Termos previamente utilizados: migrânea clássica, oftálmica, migrânea hemiplégica ou afásica, migrânea complicada.

Descrição: desordem recorrente que se manifesta em ataques de sintomas neurológicos focais reversíveis que normalmente desenvolvem-se gradualmente em 5-20 minutos e duram menos de 60 minutos. Cefaleia com as características de migrânea sem aura normalmente segue os sintomas de aura. Menos comumente, a cefaleia não tem características migranosas ou, ainda, pode nem mesmo ocorrer.

Critérios diagnósticos:

A Pelo menos dois ataques preenchendo o critério B.

B Aura de migrânea cumpre os critérios B e C para um dos subtipos de migrânea.

C Não atribuída a outro distúrbio.

Comentários: a aura é o complexo de sintomas neurológicos que acontecem imediatamente antes ou juntamente com a cefaleia da migrânea. A maioria dos pacientes com migrânea tem exclusivamente ataques sem aura. Muitos pacientes que têm ataques com aura frequentemente também apresentam ataques sem aura.

Sintomas premonitórios acontecem de horas a 1 ou 2 dias antes de um ataque de migrânea (com ou sem aura). Eles incluem várias combinações de fadiga, dificuldade de concentração, rigidez no pescoço, foto ou fonofobia, náusea, visão turva, bocejamento repetido e palidez. A maioria das auras migranosas é associada a cefaleia que preenche critérios para migrânea sem aura. Aura com características similares tem sido descrita em associação a outras cefaleias bem definidas, incluindo cefaleia em salvas; as relações entre aura e cefaleia ainda não são completamente compreendidas.

Como se depreende a partir dessa classificação, migrânea é bem mais que uma simples dor de cabeça, constituindo, isso sim, um complexo sintomatológico envolvendo várias fases que se descrevem a seguir.

Premonitórios são os primeiros sintomas da crise e podem ser observados nas 48 horas prévias ao início da dor. Consistem em alterações do humor, irritabilidade, avidez por determinados alimentos, sonolência, bocejos repetitivos. Admite-se que tais sintomas tenham origem hipotalâmica e resultem de alterações na transmissão monoaminérgica.

AURA

Geralmente se inicia no córtex visual do lobo occipital, manifestando-se como alucinações visuais e ocorrendo em cerca de um quinto dos migranosos. Por vezes, assume um espectro de fortificação, e geralmente as alucinações podem assumir aspecto cintilante e vão aumentando de tamanho, deixando em seu interior uma zona de amaurose. E assim teríamos os escotomas cintilantes.

Sintomas de disfunções em outras áreas corticais também podem associar-se à crise migranosa, como hemiparestesia, em geral se iniciando em uma das mãos e atingindo o membro superior e a face. Disfasia e hemiparesia ocorrem em significativa porcentagem de casos; ademais, sintomas complexos de disfunção em lobos temporais e parietais são descritos, como metamorfopsias, autoscopia e alucinações olfativas.

Fase de dor

A dor na crise migranosa é unilateral em dois terços dos pacientes, podendo ser bilateral ou mesmo mudar de lado dentro de uma mesma crise. É sentida atrás do globo ocular, no canto interno do olho, na região frontal, porém mais frequentemente na região temporal anterior. Pode-se irradiar para nuca, pescoço ou mesmo para o ombro e, em raras circunstâncias, acomete somente a face, envolvendo a região maxilar e o nariz. Por vezes, pode começar como um incômodo na região cervical antes de assumir seu clássico padrão de pulsatilidade, isto é, piorar a cada batimento cardíaco.

Tipicamente, sua intensidade é forte, ou seja, o indivíduo tem que interromper suas atividades ou moderá-las. Ainda que não se interrompam as atividades, estas sofrem prejuízo em sua execução.

A duração é de 4 a 72 horas quando não tratada, porém na maioria das vezes é de 12 a 24 horas.

Fase de resolução

Gradualmente, a dor vai diminuindo, sobrevivendo cansaço e sensação de exaustão, que podem permanecer por dias a fio. Outros sintomas dessa fase são irritabilidade, lentidão de raciocínio e letargia. Os sintomas ocorridos nesta fase têm sido denominados pródromos.

Fenômenos associados

Crises migranosas tipicamente se acompanham de sintomas que contribuem para as limitações impostas pela crise. Sintomas gastrointestinais são muito comuns. Náuseas ocorrem em 90% das crises; vômitos, em um terço dos casos; diarreia, em 16%; além de anorexia, que também é bastante comum. Aumento da percepção neurossensorial e estímulos em geral inócuos são percebidos como muito desagradáveis, como luz (fotofobia) e sons (fonofobia). Sintomas menos relatados são: visão turva, obstrução nasal, palidez ou rubor de face.

MIGRÂNEA CRÔNICA

A classificação das cefaleias contempla vários tipos de migrânea, e no item “Complicações da migrânea” aparece a migrânea crônica (MC), sobre a qual falaremos com algum detalhe.

A MC em geral se desenvolve a partir da migrânea sem aura, que, com o tempo vai perdendo seu caráter de ocorrer em crises bem definidas. A cefaleia está presente em mais de 15 dias por mês, durante mais de 3 meses, e que em pelo menos 8 dias por mês a dor adquire aspectos migranosos. Ainda que estudos populacionais mostrem uma prevalência anual de 1% a 3 %, esta condição chega a

representar até 40% dos casos em clínicas especializadas. Pacientes relatam um processo de transformação a partir da migrânea sem aura em que, *pari passu* ao aumento da frequência de crises, os sintomas associados tornam-se menos proeminentes. Foram determinados fatores de risco para essa transformação, como sexo feminino, baixo nível educacional e social, depressão, estresse e obesidade, contudo elemento de importância é o uso excessivo de medicações para a crise migranosa, como ergóticos, analgésicos comuns ou mesmo opioides.

O manuseio em geral é complexo, muitas vezes requerendo o concurso de profissional especializado.

REFERÊNCIAS

Lance, JW, Goadsby, PJ Mechanism and management of headache. New York: Elsevier, 2005.

Silberstein, SD, Lipton, RD, Dodick, DW. Wolff's Headache and Other Head pain, 8th ed., New York: Oxford University Press; 2008:105–119.

Subcomitê da Sociedade Internacional de Cefaleia. Tradução da Classificação Internacional das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia, 2ª ed. São Paulo: Editora Segmento Farma, 2004.

CAPÍTULO 15

Tratamento da Crise Aguda de Migrânea

Mauro Eduardo Jurno e Patrícia Machado Peixoto

A migrânea, popularmente chamada enxaqueca, é uma cefaleia de alta prevalência caracterizada por crises intermitentes de dor associada a sintomas específicos. É uma doença crônica que causa substancial impacto na vida do indivíduo e na sociedade, sendo considerada a 19ª patologia incapacitante mundial.

O primeiro passo para o sucesso terapêutico começa com a atenção que o médico dedica à história clínica do paciente, o cuidado com que ele o examina e eventualmente se completa com as devidas explicações a respeito de sua patologia, que, muitas vezes, é o que o paciente mais procura durante sua consulta.

O médico deve propor aos pacientes expectativas realistas com relação ao tratamento e deve ser capaz de reconhecer condições coexistentes com a enxaqueca, que incluem cefaleia do tipo tensional, asma, alergia, alterações gastrointestinais, hipertensão e comorbidades comportamentais e psicológicas, como ansiedade, depressão, pânico, transtorno bipolar, fobias sociais e tendência ao abuso de drogas, que podem interferir no sucesso terapêutico.

O tratamento da crise aguda envolve não só medicamentos, mas também uma série de medidas gerais que vão ajudar o paciente no seu dia a dia.

MEDIDAS GERAIS

Devemos orientar o paciente a:

- Evitar os possíveis fatores desencadeantes ou agravantes das crises, que são: alterações nos hábitos de sono (dormir pouco ou em excesso), jejum prolongado ou não se alimentar nos horários de costume, excesso de exercícios físicos ou a falta deles, uso de bebidas alcoólicas (principalmente vinho tinto), certos alimentos, como chocolate, frutas cítricas, queijos amarelos, defumados e embutidos, glutamato monossódico, cafeína em excesso, aspartame, entre outros.
- Tratar doenças concomitantes: hipertensão arterial (HA), depressão do humor, distúrbios ansiosos, glaucoma etc.
- Atividade física regular.
- Padrão do sono regular.
- Uso de **diário das crises** deve ser encorajado pelo médico, visando conhecer a frequência e o horário das crises, os tipos de dor, a localização e a intensidade da dor, a frequência de uso dos analgésicos e quais são usados com eficácia na crise, fatores desencadeantes ou agravantes, se a dor se agrava no período menstrual ou é exclusiva deste período.
- Uma boa relação médico-paciente e/ou familiares é muito importante, pois é necessário que o paciente/família conheça a doença, seja esclarecido quanto a sua etiologia, seu quadro clínico, o diagnóstico e seus possíveis tratamentos profiláticos e da crise de dor aguda. Só assim a adesão ao tratamento será maior e as chances de sucesso no tratamento, reais.

- Orientar sobre o uso excessivo de analgésicos e sobre a automedicação, tão comum no nosso dia a dia e que podem comprometer seriamente o tratamento, diminuindo as chances de melhora clínica. Importante salientar o uso de analgésicos no máximo duas vezes na semana para evitar a cronificação da dor.
- Tratamentos não farmacológicos (acupuntura, técnicas de relaxamento, *biofeedback*, psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental) podem ser indicados, entretanto não há evidências de eficácia clínica comprovada por trabalhos. Podem ser coadjuvantes no tratamento principalmente dos pacientes com impossibilidade de uso de certos medicamentos (p. ex.: gravidez, crianças menores).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA CRISE

Recomendações gerais

O tratamento da crise se inicia com o diagnóstico correto da migrânea e o entendimento de sua frequência, severidade, interferência nas atividades diárias do paciente e na sua qualidade de vida. A eficácia e a tolerabilidade a cada uma das opções de tratamento variam de paciente para paciente, por isso o tratamento deve ser individualizado.

Para o tratamento agudo é essencial, antes de prescrever uma medicação, configurar os objetivos clínicos e as expectativas do paciente. Infelizmente, os pacientes muitas vezes são medicados para o tratamento de suas crises sem instruções claras sobre como tomá-los e sem se estabelecer um objetivo desejado de forma realista.

A International Headache Society definiu a eficácia do tratamento da crise avaliando o tratamento da enxaqueca na fase aguda em estudos em que a resposta à medida terapêutica adotada era considerada eficaz quando o paciente estivesse livre de dor 2 horas após a ingestão da medicação escolhida.

As metas e as recomendações para consideração da eficácia do tratamento agudo das crises migranosas são:

- Usar doses realmente efetivas.
- Tratar ataques com rapidez e de forma consistente, para evitar suas recidivas.
- Restaurar a capacidade do paciente para suas atividades diárias.
- Minimizar o uso de repetição de doses e de outros medicamentos.
- Otimizar e estimular o autocuidado e reduzir o uso posterior de outros recursos.
- Ter em mente o critério de custo-efetividade acessível ao paciente.
- Que a medicação apresente pouco ou nenhum evento adverso.

A otimização da terapêutica exige, em primeiro lugar, conforme anteriormente citado, o conhecimento da migrânea e das características próprias de cada paciente.

A segunda abordagem é a definição sobre a escolha de uma classe de medicamento para o tratamento agudo para cada paciente que tem sua crise de enxaqueca episódica. A melhor maneira é perguntar ao paciente sobre a gravidade de impacto da crise nas suas atividades diárias.

Uma recomendação importante é a instituição da terapêutica escolhida o mais cedo possível, e com isso teremos uma resposta terapêutica mais adequada no alívio da dor, evitando-se o aparecimento de sintomas indesejados como náuseas e vômitos. Outra vantagem da terapêutica precoce seria evitar a necessidade de uso de múltiplas drogas e, assim, um menor número de efeitos adversos e risco de uso abusivo de medicamentos.

Drogas Indicadas

Analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais

Os analgésicos são medicamentos de uso restrito em crises fortes de dor. Sua associação a cafeína ou barbituratos não revela aumento de eficácia sobre os salicilatos ou paracetamol isolados. Muitas dessas drogas atuam em nível central, no núcleo caudal do trigêmeo e no tálamo. Os salicilatos em doses elevadas têm ação anti-inflamatória, com inibição da síntese de prostaglandinas.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são o grupo de drogas mais amplamente usado sem prescrição médica e, comumente o paciente procura auxílio médico após já ter tentado algumas vezes seu uso previamente.

Os AINEs possuem, além da ação anti-inflamatória, efeito analgésico e antipirético. Eles exercem seu efeito, basicamente, bloqueando a enzima ciclo-oxigenase (COX) e inibindo a síntese de prostaglandinas (PLGs) e leucotrienos, que estão envolvidos no processo inflamatório.

O modo de ação central dos AINEs não é totalmente conhecido, mas os possíveis efeitos incluem:

- Inibição da síntese das PLGs nos neurônios cerebrais.
- Prolongamento do *turn over* das catecolaminas e da serotonina nos neurônios cerebrais.
- Bloqueio da recaptção da serotonina em resposta aos estímulos nócicos.

Os principais representantes deste grupo de drogas e as doses terapêuticas estão sumarizados na [Tabela 15.1](#).

Tabela 15.1

Principais AINEs e doses terapêuticas

Droga	Dose inicial (mg)	Nova dose após 2 horas (mg)
Analgésico com pouca ação anti-inflamatória		
Acetaminofeno	1.000	1.000
Inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase		
Aspirina	900	900
Diclofenaco potássico	50–100	50
Cetoprofeno	50–100	–
Naproxeno sódico	550	550
Ácido tolfenâmico	200	200
Ácido mefenâmico	500	–
Ibuprofeno	400–1.200	400

Os efeitos adversos deste grupo de droga são bastante extensos, incluindo desde reações brandas, como náuseas e vômitos, até quadros graves do tipo agranulocitose e anemia aplásica, entretanto, os estatisticamente mais frequentes são: náuseas, vômitos, dores epigástricas, diarreia e vertigens. Pode haver quadro de sangramento gastrointestinal, sendo os AINEs contraindicados em caso de úlcera péptica ou de insuficiência hepática ou renal e em concomitância com anticoagulantes. Foram descritos casos raros de convulsões, síndrome de Stevens-Johnson e hepatite.

Derivados da ergotamina

Na Idade Média, cereais contaminados com ergot (*Claviceps purpurea*) causaram uma epidemia de gangrena conhecida como “Fogo Santo” ou “Fogo de Santo Antônio”. O alcaloide da ergotamina foi isolado em 1918 por Stoll e, em 1925, Rothlin iniciou seu uso terapêutico, tendo como base sua elevada atividade simpática.

Só após 1938 Graham e Wolff propuseram, por meio de alguns experimentos, que a eficácia da ergotamina seria provavelmente causada por uma vasoconstrição dos vasos extracranianos.

Os alcaloides da ergotamina têm um complexo modo de ação que envolve interação com uma variedade de receptores, tendo afinidade para 5-HT, dopamina e noradrenalina. Em doses baixas, age como agonista de receptores α -adrenérgicos, 5-HT (especialmente $1B$ e $1D$) e receptores dopaminérgicos D_2 .

O efeito mais importante dos alcaloides do ergot inegavelmente é seu efeito vasoconstritor, especialmente como demonstram alguns estudos, no leito vascular carotídeo.

A ergotamina é metabolizada no fígado e 90% de seus metabólitos são excretados pela bile, sendo o restante sequestrado para outros tecidos. Com o uso de doses excessivas pode ocorrer insuficiência vascular periférica que, no entanto, só se manifestará com a ingestão de doses maiores que 15 mg ao dia.

A dose adequada deve ser individualizada, sendo que se deve iniciar com 2 a 3 mg, se possível bem no início da crise e, se necessário, aumentar a dose de 1 em 1 mg a cada hora, com dose máxima de 6 mg. As apresentações, em ordem de eficácia e presença de menores efeitos adversos, são: sublingual, oral e supositório.

O uso de fármacos associados, como, por exemplo, associações de cafeína, paracetamol e derivados da ergotamina, que são largamente usados para o tratamento da cefaleia, é desaconselhado pelo possível somatório de efeitos colaterais e doses inadequadas que podem resultar em insucesso no tratamento da crise aguda e cefaleia rebote, bem como cefaleia crônica pelo uso abusivo de analgésicos.

Os efeitos colaterais da ergotamina são representados pelo agravamento das náuseas e vômitos, que muitas vezes comprometem sua utilização pela via oral, ocorrendo em 10% dos pacientes. Outra eventual complicação do uso da ergotamina diz respeito à possibilidade do desenvolvimento de cefaleias crônicas diárias pelo abuso de sua utilização.

Outras reações adversas que podem ocorrer são: parestesias distais e periorais, diarreia, câimbras, dores abdominais, vertigem, síncope e tremores. São relatadas complicações severas, como gangrena de membros inferiores, neurite óptica isquêmica e convulsões, geralmente após seu uso prolongado.

O uso do tartarato de ergotamina está contraindicado nas seguintes condições: doenças vasculares por aterosclerose, tromboangeíte obliterante, doença de Raynaud, tromboflebitis e outras condições que causam arterites. Insuficiência hepática ou renal e a existência de infecção ativa impedem o uso da ergotamina. Gravidez e aleitamento também são condições limitantes, assim como HA importante, hipertireoidismo, desnutrição e porfiria.

Triptanas

As Triptanas são agonistas dos receptores de serotonina $1B/1D$ ($5HT1B/D$) que funcionam inibindo a liberação do peptídeo CGRP e substâncias inflamatórias nas meninges e impedindo a estimulação do núcleo caudal do trigêmeo.

Com a introdução, em primeiro lugar das sumatriptanas e, posteriormente, de outros elementos desta classe (rizatriptana, naratriptana, zolmitriptana etc.), houve uma revolução no tratamento abortivo da migrânea. Eles têm características gerais comuns, diferindo entre si por maior ou menor biodisponibilidade, rapidez de ação, tempo de atuação, meia-vida e intensidade das reações adversas.

As triptanas com apresentação oral podem ser divididas em dois grupos:

- Rápido início de ação, com maior eficácia em 2 horas (sumatriptana, rizatriptana e zolmitriptana).
- Início de ação mais lento, com menores taxas de resposta em 2 horas (naratriptana e frovatriptana).

No entanto, de forma geral, as taxas de eficácia para as triptanas do grupo (b) em 4 horas são

semelhantes às taxas de resposta das triptanas do grupo (a) em 2 horas.

A escolha do uso da triptana exige determinar quão rapidamente ocorre a piora da enxaqueca. Se o início é rápido, um representante do grupo (a) será necessário. Se os vômitos são comuns, uma formulação não oral será necessária (nasal ou subcutânea [SC]). Finalmente, uma vez que o grupo e a formulação estejam selecionados, a triptana pode ser usada na dose recomendada.

As doses sugeridas para o tratamento da crise e as doses máximas diárias recomendadas para cada um dos componentes deste grupo de droga e sua respectiva forma de apresentação estão sumarizadas na [Tabela 15.2](#).

Tabela 15.2

Doses sugeridas para o tratamento da crise e doses máximas diárias recomendadas para cada um dos componentes das triptanas e sua respectiva forma de apresentação

	Dose diária (mg)	Dose máxima (mg)
Sumatriptana: subcutânea	6	12
oral	50–100	300
intranasal	20	40
Zolmitriptana (oral)	2,5	10
Naratriptana (oral)	2,5	5
Rizatriptana (oral)	10	20

Podem ser usadas em qualquer fase da crise de dor, mas não atuam na aura migranosa. Têm como efeitos colaterais: sonolência, astenia, náuseas, tonteadas, formigamentos, dormências, peso e aperto no tórax, garganta e pescoço, rubor facial, confusão leve, sensação de queimação na cabeça, alteração no paladar e falta de ar. São efeitos geralmente transitórios, com duração de 15 a 45 minutos, e, se explicados previamente ao paciente, são bem tolerados. No uso subcutâneo podem ocorrer leve dor e edema no local da aplicação.

São contraindicados em: infarto agudo do miocárdio (IAM), espasmos coronarianos, angina de Prinzmetal, HA, gravidez, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH), hipersensibilidade à droga, enxaqueca basilar, enxaqueca hemiplégica e idade superior a 65 anos. Não é recomendado o uso associado a ergóticos (intervalo de uso de 12 a 24 horas) nem a associação a lítio e inibidores da monoamina oxidase (IMAO). No caso de uso de betabloqueadores na profilaxia, a dose da rizatriptana deve ser diminuída à metade.

A recorrência de dor com o uso de triptanas varia de 20 a 40%, e alguns trabalhos relatam que a associação de uma triptana a um representante do grupo dos AINEs tem-se mostrado bastante eficiente, especialmente em diminuir a recidiva de crise.

A seguir resumiremos cada uma das drogas desta classe de medicamentos pela sua importância atual no tratamento da migrânea.

Sumatriptana

- Foi a primeira triptana lançada no Brasil, em 2000, com eficácia bem estabelecida por inúmeros estudos clínicos no mundo todo. Usar precocemente na crise de dor aumenta a eficácia e a tolerabilidade da droga.
- Potente ação seletiva em receptores 5-HT_{1B/D/F}. Tem efeito vasoconstritor nas artérias basilar, piais e na dura-máter, pela ação agonista nos receptores 5-HT_{1B}. Atua também nos receptores 5-HT_{1D} das terminações trigeminais pós-sinápticas, diminuindo a inflamação neurogênica dos vasos meníngeos.

- Apresentações de 25 mg, 50 mg, 100 mg por via oral; 10 mg e 20 mg em *spray* nasal; e 6 mg por injeção SC autoadministrada.
- Início de ação mais rápido na forma SC, seguida pelo *spray* nasal e, após, via oral. Em contrapartida, os efeitos colaterais são maiores com a forma injetável e menores com a via oral e o *spray* nasal, respectivamente.
- A biodisponibilidade oral é de 14% em todas as apresentações em comprimidos. Concentração plasmática máxima em 45 minutos ocorre em pessoas saudáveis.
- Na forma oral, 55% a 65% dos pacientes têm melhora da dor após 2 horas e 70% 4 horas depois da dose oral. Na injeção subcutânea, 80% têm alívio da dor em 1 hora e 86%, em 2 horas. Meia-vida plasmática de 2 horas.
- Recorrência da dor em 24 horas é frequente e, se ocorrer, associar AINEs, o que aumenta a eficácia e diminui a recorrência da dor.
- A sumatriptana oral pode ser usada até três vezes em 24 horas, e a injetável, até duas vezes em 24 horas. A não resposta a uma das apresentações não implica ausência de resposta nas outras formas de uso.
- Uso máximo de duas vezes por semana para evitar o desenvolvimento da cefaleia diária.

Naratriptana

- Agonista seletivo 5-HT 1 B/D/F.
- Biodisponibilidade oral de 63% a 74% e meia-vida plasmática de 6 horas.
- Efeito vasoconstritor seletivo em vasos cranianos e no leito vascular carotídeo, sem alterar os níveis de pressão arterial sistêmica.
- Liga-se pobremente às proteínas plasmáticas e tem eliminação renal e fecal como droga inalterada.
- Apresentação de comprimidos de 2,5 mg. Incidência de recorrência da dor é menor com esta triptana, sendo mais bem tolerada por apresentar menos efeitos colaterais.
- Única das triptanas que pode ser usada com IMAO. Pouca interação com betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs).

Zolmitriptana

- Biodisponibilidade oral de 40% com administração oral. Penetra a barreira hematoencefálica e é bem tolerada pelos pacientes.
- Apresentações de 2,5 mg por via oral e em pastilhas de dissolução sublingual de 2,5 mg.
- Diminui a condutância carotídea sem interferir nos fluxos sanguíneos cerebral, miocárdico e pulmonar, levando a constrição seletiva de anastomoses arteriovenosas cranianas. Atua centralmente modulando a neurotransmissão serotoninérgica e consequentemente altera a excitabilidade cortical.
- Alívio da dor em 24% a 51% dos pacientes em 1 hora e 62% a 75% em 2 horas. Apresenta menor recorrência que a sumatriptana. Reduz náuseas, fotofobia e fonofobia.

Rizatriptana

- A biodisponibilidade oral é de 40% a 45%, T_{máx} de 1 hora e meia-vida plasmática de 2 horas.
- Início de ação em 30 minutos. Eficácia em alívio da dor em 90% das crises em 2 horas e ausência de dor em 50% após 2 horas. Segura e bem tolerada pelos pacientes, sua absorção não é afetada pela gastroparesia. Penetra a barreira hematoencefálica. Mais eficaz que a sumatriptana.
- Efeitos colaterais são leves e bem tolerados e, se ocorrerem, são: tonteados, sonolência, astenia, fadiga

e náuseas.

- Doses disponíveis: 5 e 10 mg (comprimidos via oral), pastilhas de dissolução na língua de 10 mg (RPD). A dose para pacientes em uso de betabloqueadores deve ser reduzida à metade (5 mg). Deve ser evitada em pacientes em uso de IMAO.

Além dessas triptanas citadas, encontramos outras ainda não comercializadas no Brasil, que são almotriptana, frovatriptana e eletriptana.

Trabalhos recentes mostram que o uso precoce das triptanas evita a sensibilização secundária como a alodinia cutânea. Já existem formulações com associação das triptanas aos AINEs com eficácia superior em 2 horas ao uso isolado desses medicamentos.

Outras drogas

Em algumas situações, medicamentos auxiliares são muito úteis. As náuseas e os vômitos são sintomas que frequentemente acompanham as crises de migrânea e muitas vezes são tão comprometedoras da qualidade de vida como a própria dor de cabeça, muitas vezes se constituindo em efeitos colaterais de muitas drogas anteriormente citadas.

Durante os ataques de migrânea também ocorrem gastroparesia e, consequente, retardo da absorção dos fármacos utilizados, muitas vezes contribuindo para o insucesso terapêutico.

Estas observações têm favorecido o uso de *metoclopramida* na migrânea, facilitando o esvaziamento gástrico, melhorando a absorção dos fármacos utilizados e com concomitante maior sucesso terapêutico.

A metoclopramida é rápida e completamente absorvida após administração oral e distribui-se para vários tecidos, inclusive penetrando a barreira hematoencefálica e a placenta. Sua meia-vida no plasma dura 4 a 6 horas.

A metoclopramida é combinada com outras drogas para o tratamento agudo da migrânea, por via oral, com base em dois princípios: primeiro por ser um antiemético e, segundo, por melhorar a absorção do fármaco que será usado em concomitância.

A dose recomendada para uso oral é de 10 a 20 mg, podendo ser utilizada também por via intramuscular (10 mg) e retal (20 mg). Seus efeitos adversos mais comuns incluem sedação, reações distônicas caracterizadas por torcicolo, espasmos faciais e crises oculóginas. Está contraindicada no caso de feocromocitoma, durante amamentação e tratamento concomitante com neurolépticos, assim como para crianças com idade inferior a 12 anos.

A *domperidona* também é uma droga que pode ser usada como adjuvante no tratamento agudo da migrânea, pelos mesmos motivos citados para a metoclopramida (ser antiemético e favorecer o esvaziamento gástrico). Ela atravessa fracamente a barreira hematoencefálica e raramente produz sintomas extrapiramidais. Sua absorção oral é rápida e sua meia-vida, ao redor de 7 horas.

A dose indicada para seu uso é de 30 a 60 mg para o adulto e, diferentemente da metoclopramida, pode ser usada em crianças com menos de 12 anos, na dose de 0,2 mg/kg de peso.

O isometepteno é encontrado na forma de mucato (65 mg/drágea), sempre associado a cafeína e dipirona. Pouco eficaz, é usado nas crises leves de migrânea. Pode induzir cefaleia diária por rebote se usado indiscriminadamente.

O haloperidol é um fármaco da classe das butirofenonas que possui potente ação antiemética e fraco poder sedativo mediante o bloqueio dos alfa-receptores. Possui também efeitos (antagonismo) dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos. Sua utilização na dose de 5 mg (endovenoso) mostrou eficácia com redução significativa das crises após 2 horas. Os efeitos colaterais observados foram mínimos ou inexistentes. Os esteroides, como a dexametasona e a prednisona, também têm sido indicados para o tratamento da crise de enxaqueca, bem como para o estado enxaquecoso. A dose

preconizada de dexametasona pode variar entre 4 e 20 mg e, em alguns ensaios clínicos, mostrou eficácia na dose média de 6 mg. Os mecanismos pelos quais os esteroides atuam na enxaqueca são incertos; no entanto sugere-se um efeito bloqueador no mecanismo de inflamação neurogênica, reduzindo o edema vasogênico e os efeitos nos sistemas aminérgicos/serotoninérgicos centrais, que poderiam ter um papel decisivo na neuromodulação da crise enxaquecosa.

MIGRÂNEA COM AURA

Existem dois pontos a serem considerados nos pacientes portadores de migrânea com aura:

- A presença de fatores de risco para complicações vasculares (hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemias, doença vascular periférica ou coronariana, uso de contraceptivos orais, tabagismo) deve ser levada em conta no tratamento abortivo das crises.
- Deve-se evitar o uso de ergotamínicos, isometepteno e triptanas nas migrêneas basilar, hemiplégica e com aura prolongada.

Não há consenso sobre o tratamento da aura. São relatados resultados efetivos na literatura do uso da domperidona (20 a 40 mg) na fase premonitória. Com relação às triptanas, não há consenso, mas parecem não ter efeitos na fase de aura. A sumatriptana SC deve ser evitada.

O tratamento da fase álgica deve ser similar ao da migrânea sem aura.

REFERÊNCIAS

Amery, WK. Brain hypoxia: the turning-point in the Genesis of migraine attack? A hypothesis. *Cephalalgia*. 1982; 2:70–74.

Boureau, F, Joubert, JM, Lasserre, V, et al. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg – codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia*. 1994; 14:156–161.

Brandes, JL, et al. Topiramato for migraine prevention. *JAMA*. 2004; 291:965–973.

. Classificação Internacional das Cefaléias. 2ª ed. Subcomitê de Classificação das Cefaleias, São Paulo, 2004.:286.

Cutrer, FM, Limmroth, V, Moskowitz, MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 1997; 17:93–100.

da Silva, WF Diagnóstico das cefaléias. São Paulo: Lemos Editorial, 2003.

Diamond, S, et al. Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. *Headache*. 1982; 22:268–271.

Diamond, S, Medina, JL. Double-blind study of propranolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1975; 15:129–132.

Eide, K, Hole, K. The role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtype and plasticity in the 5-HT systems in the nociceptive sensitivity. *Cephalalgia*. 1993; 13:75–85.

Ekbom, K, Lundberg, PO. Clinical trial of LB-46 (d,1-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) indol an

adrenergic beta-receptor blocking agent in migraine prophylaxis. *Headache*. 1972; 12(1):15–17.

Fernandes Filho, SMM, Costa, MS, Fernandes, MT, Foerster, MV. Comparação de dipirona intravenosa com metoclopramida intravenosa no tratamento de crise aguda de enxaqueca: ensaio clínico randomizado. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2006; 64(4):1005–1008.

Freitag, FG, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002; 58:1652–1659.

Gomersall, JD, Stuart, A. Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36:684–690.

Klapper, J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997; 17:103–108.

Krimchantowski, AV, et al, Topiramato no tratamento preventivo da migrânea. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004;62(1):91–95

Krymchantowski, AV, Adriano, M, Fernandes, D. Tolfenamic acid decreased migraine recurrence when used with sumatriptan. *Cephalalgia*. 1999; 19(3):186–187.

Krymchantowski, AV, Bordini, CA, Bigal, MEAs cefaléias na prática médica. São Paulo: Lemos, 2004.

Krymchantowski, AVConduas em cefaléia: avaliação e tratamento. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Krymchantowski, AV. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsichiatr*. 2000; 58(2-B):428–430.

Mathew, NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache*. 1981; 21:105–109.

Monzilo, PH, Nemoto, PH, Costa, AR, Sanvito, WL. Tratamento agudo da crise de enxaqueca refratária na emergência: estudo comparativo entre dexametasona e haloperidol. Resultados preliminares. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2004; 62(2b):513–518.

Mulleners, WM, Chronicle, EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia*. 2008; 28:585–597.

Olesen, J, Goadsby, PJ, Ramadan, NM, Tfelt-Hansen, P, Welch, KMAThe Headaches. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Ramadan, NM, Schultz, LL, Gilkey, SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia*. 1997; 17:73–80.

Sargent, J, et al. A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache*. 2001; 25:320–324.

Silberstein, SD, Goadsby, PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002; 22:491–512.

Silberstein, SD. Preventive migraine treatment. *Neurologic Clinics*. 2009; 27:429–443.

Silberstein, SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache*. 2005; 45(Suppl 1):S57–S65.

Sociedade Brasileira de Cefaléia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea: Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(1):159–169.

Specialli, JG, Farias da Silva, WCefaléias. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

Storey, JR, et al. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001; 31:968–975.

Tepper, SJ, Spears, RC. Acute treatment of migraine. *Neuro Clin*. 2009; 27:417–427.

Welch, KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*. 2005; 45(Suppl 1):S25–S32.

White, HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. *Headache*. 2005; 45(Suppl 1):S48–S56.

CAPÍTULO 16

Tratamento Profilático

Mauro Eduardo Jurno

Vários autores, entre eles Specialli e Farias da Silva, alertam que se deve atentar ao fato de que 24% dos migranosos sofrem mais de quatro crises por mês, que em 50% dos migranosos a crise provoca grande diminuição das atividades laborativas e sociais e que 85% deles apresentam, em determinadas épocas, crises muito intensas.

Esses fatos, de acordo com estes autores, justificariam a introdução de tratamento profilático, semelhantemente ao que ocorre em outras áreas médicas, como epilepsia, hipertensão e depressão.

Ainda com referência a estes autores, ao se optar pelo início de uma medicação profilática, deve-se considerar que:

- a. Esta será usada por meses ou anos e sua indicação, portanto, deve ser bem estabelecida.
- b. A profilaxia deve ser evitada caso a paciente tenha interesse em engravidar; alguns autores recomendam que se utilize um método contraceptivo eficaz quando da instituição de tratamento profilático.
- c. Os migranosos são mais sensíveis aos efeitos colaterais das drogas.
- d. A posologia pode ser menor que a usada em outras condições.

Ao se optar por usar uma medicação profilática, visa-se elevar o limiar de ativação do processo migranoso com as seguintes estratégias:

- a. Diminuindo a ativação do centro gerador de migrânea.
- b. Aumentando a antinocicepção central.
- c. Aumentando o limiar para a depressão alastrante.
- d. Estabilizando o sensível sistema nervoso do migranoso e alterando o tônus simpático ou serotoninérgico.

A indicação de tratamento profilático para as migrêneas deve ter como base as recomendações do Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia, para o qual deve ser considerada a ocorrência de uma ou mais das seguintes circunstâncias:

- a. Frequência das crises – em geral, indica-se a profilaxia medicamentosa quando ocorrem três ou mais crises por mês.
- b. Grau de incapacidade importante (pessoal, familiar, social e produtiva) – nesse caso, considerar a indicação de profilaxia, mesmo quando a frequência for menor do que a referida no item anterior (uma crise ao mês ou menos).
- c. Falência da medicação abortiva – ineficácia, uso abusivo ou excessivo, intolerância, ou contraindicação para o uso de sintomáticos.
- d. Subtipos especiais de migrânea – basilar, hemiplégica, com aura prolongada, com auras frequentes e atípicas e infarto migranoso.
- e. Ineficácia da profilaxia não farmacológica.

Mais recentemente, Silberstein associou a estas indicações de tratamento profilático a preferência do paciente, isto é, o desejo dele em ter o menor número possível de ataques agudos.

O tratamento profilático pode ser efetuado sob diversas modalidades, sendo o **episódico** o que tenta prevenir a ocorrência da crise com o uso do fármaco limitado ao período imediatamente anterior à exposição presumidamente deflagradora de crises, sendo aquele tipo de tratamento que realizamos, por exemplo, na cefaleia do esforço físico, em que o uso do fármaco se dará no período prévio à exposição ao fator causal do episódio doloroso, ou seja, o esforço físico.

O **subagudo** ocorre quando se institui a profilaxia por determinado período durante o qual o migranoso ficará exposto; é aquele que instituímos por um período predeterminado que sabemos que as crises dolorosas poderão desenvolver-se com certa regularidade, como acontece na migrânea menstrual. E, finalmente, há o tratamento **crônico**, contínuo, que é o mais corriqueiro, no qual o medicamento é ingerido de maneira ininterrupta.

Para Silberstein e Goadsby, se houver indicação para o tratamento preventivo, o fármaco deverá ser escolhido, preferencialmente, entre as drogas ditas de primeira linha, com base em estudos randomizados e nos efeitos adversos das mesmas, na preferência do paciente e na coexistência de comorbidades. Ou seja, se a medicação preventiva está indicada, a eficácia da droga deve ter sido avaliada em estudos duplo-cegos e controlados com placebo em seus efeitos colaterais e em condições comórbidas.

Vários trabalhos científicos referem que os principais grupos de medicação preventiva para a migrânea incluiriam anticonvulsivantes, antidepressivos, bloqueadores β -adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas serotoninérgicos, toxina botulínica, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e outros (incluindo riboflavina e magnésio). A seguir discutiremos os principais fármacos utilizados na profilaxia da migrânea.

BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores foram introduzidos como profiláticos para a migrânea, de forma casual, por meio das observações feitas por Rabkin, que estudava sua utilização como fármaco indicado para precordialgia e observou que um dos pacientes do grupo de estudo, portador de “cefaleia vascular” há vários anos, apresentou melhora importante de suas crises, as quais retornaram quando do uso do placebo.

Em um estudo de Ekbom e Lundberg, foram comparadas doses diferentes de betabloqueadores com placebo e constatou-se que com doses ao redor de 15 a 20 mg houve resposta satisfatória na profilaxia da migrânea.

Diamond e Medina, em um estudo duplo-cego e cruzado, usando propranolol nas doses de 80 e 160 mg, quando em comparação com o placebo e submetidas a terapêutica por 16 semanas, evidenciaram que o propranolol foi eficaz para o tratamento da migrânea, embora não se pudesse explicar o exato mecanismo de ação desta droga.

Em outro estudo no qual se testou o uso do propranolol, em comparação com a amitriptilina, Mathew relata que ambas as drogas foram eficazes na profilaxia da migrânea, ressaltando ainda que, nesta pesquisa, o betabloqueador mostrou-se superior à amitriptilina para esta ação. Melhor efeito foi obtido quando da associação de ambos.

Diamond *et al.*, em um estudo duplo-cego, também compararam o uso do propranolol, nas doses de 80 a 100 mg/dia, com o placebo por um período de 12 meses. Estes autores observaram que, nos pacientes em que foi mantido o uso prolongado de propranolol, houve redução significativa do número de crises quando em comparação com o placebo.

Em outro estudo duplo-cego e randomizado realizado por vários centros de pesquisa, Sargent *et al.* compararam o efeito do propranolol 40 mg em duas tomadas diárias com o do naproxeno sódico na dose de 550 mg/dia. Concluíram que tanto os pacientes que receberam o propranolol, como aqueles

que tomaram o naproxeno, apresentaram melhora expressiva do controle de suas crises. No entanto os pacientes do grupo do naproxeno apresentaram maior índice de efeitos indesejáveis para o sistema gastrointestinal.

Como descrito por Specialli e Farias da Silva, o sistema nervoso simpático é vital para a regulação homeostática de extensa gama de funções. Há receptores adrenérgicos dos tipos α e β . Os receptores β são divididos em *receptores β_1* (regulados por noradrenalina) – quando estimulados, aumentam a frequência cardíaca, a velocidade de condução, a cardioexcitabilidade e dilatam coronárias; *receptores β_2* (regulados pela adrenalina circulante) – quando estimulados provocam dilatação da maioria das artérias e dos brônquios; e *receptores β_3* – relacionados com o relaxamento intestinal e a lipólise. As substâncias que inibem suas respostas são chamadas bloqueadoras adrenérgicas- β ou β -bloqueadores, sendo classificadas de várias maneiras segundo suas diferentes propriedades:

a. Por sua seletividade por receptores:

- *não seletivos*: agem em receptores β_1 e β_2 ;
- *seletivos*: agem predominantemente em receptores β_1 ;

b. Por sua capacidade de antagonizar o neurotransmissor:

- *antagonistas puros*: sem ação simpatomimética intrínseca;
- *agonistas parciais*: com ação simpatomimética intrínseca;

c. Quanto à estabilização de membranas:

- estabilizadores de membrana;
- não estabilizadores de membrana;

d. Quanto à penetrabilidade no sistema nervoso central (SNC):

- boa penetrabilidade;
- má penetrabilidade;

e. Quanto à afinidade serotoninérgica no SNC:

- com afinidade;
- sem afinidade.

Silberstein e Goadsby também reforçaram a ideia de que o efeito antimigranoso do propranolol seja devido à inibição dos mecanismos mediados por β_1 . O bloqueio beta resultaria em inibição da recaptação da norepinefrina pelo bloqueio pré-juncional dos β -receptores. Em adição, isso resultaria em uma grande redução da atividade da tirosina-hidroxilase e em um ponto final, limitando a síntese de norepinefrina. Talvez isto pudesse explicar a demora do início de ação dos betabloqueadores como profiláticos da migrânea.

Várias evidências têm consistentemente demonstrado a eficácia dos betabloqueadores não seletivos como o propranolol. Também são suscetíveis de serem eficazes os bloqueadores seletivos beta-1, como metoprolol, atenolol, bisoprolol, nadolol e timolol. Já os betabloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca (p. ex.: acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol) não seriam eficazes para a prevenção da enxaqueca.

As doses recomendadas para o uso dos principais representantes do grupo dos betabloqueadores e seus principais efeitos adversos estão listados na [Tabela 16.1](#).

Tabela 16.1

Doses recomendadas para o uso dos principais representantes do grupo dos betabloqueadores e seus principais efeitos adversos

Droga	Dose em mg/dia (tomadas/dia)	Efeitos adversos
Propranolol	40–240 (2 a 3)	Sonolência, fadiga, distúrbios do sono,
Atenolol	25–150 (1 a 2)	Depressão, distúrbios de memória,
Nadolol	40–120 (1 a 2)	Alucinações, diminuição da tolerância a exercícios físicos
Metoprolol	100–200 (1 a 2)	Bradicardia e impotência

*Adaptado de *Recomendações para o tratamento profilático da migrânea* – Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia.

ANTIDEPRESSIVOS

Desde o relato de Gomersall e Stuart postula-se o uso da amitriptilina como opção para a profilaxia da migrânea. Já nesta época acreditava-se que seu efeito provável atuasse por meio do aumento dos níveis de serotonina (5-HT).

A hipótese que trouxe à baila o envolvimento fisiopatológico de receptores serotoninérgicos na modulação da nocicepção, embora pareça depender do subgrupo de receptor pós-sináptico envolvido, ganhou bastante evidência pelos relatos de Eide e Hole.

Outros autores também relatam que o efeito profilático da amitriptilina possivelmente se dê independentemente de sua ação antidepressiva, visto que as doses para o tratamento eficaz da nocicepção são bem menores que as usadas para tratar a depressão. Sugere-se que os antidepressivos tricíclicos aumentem as concentrações sinápticas de norepinefrina e serotonina, possivelmente por meio da inibição de sua recaptação. O achado neuroquímico mais consistente com a terapêutica antidepressiva seria a diminuição da densidade do receptor β -adrenérgico, mediante uma ação do monofosfato de adenosina cíclico (AMP-c) estimulado pela norepinefrina.

Specialli e Farias da Silva recomendam também que, como a amitriptilina tem eficácia comprovada por inúmeros ensaios, se use a dose de 12,5 a 75 mg/dia, preferencialmente à noite. É particularmente útil em migrânea associada a sintomas depressivos, insônia, cefaleia do tipo tensional, grande frequência de crises e abuso de substâncias. Os principais efeitos adversos relatados, por seus efeitos antimuscarínicos, são: taquicardia, hipotensão postural, tremor, secura de mucosas, constipação, retenção urinária, sonolência e ganho ponderal. Está contraindicada a pacientes prostáticos, portadores de glaucoma com ângulo fechado e uso concomitante com inibidores da monoamino oxidase (IMAOs).

Recentemente, Silberstein reafirmou que provavelmente a ação dos tricíclicos se faz pela inibição da recaptação da noradrenalina e da serotonina ou, possivelmente, atua antagonicamente nos receptores 5-HT₂. Descreve também que as evidências os apontam como únicos representantes do grupo dos antidepressivos com eficácia comprovada para a profilaxia da migrânea.

As recomendações para o tratamento profilático da migrânea do Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia, os principais representantes deste grupo de drogas e suas doses terapêuticas estão relatados na [Tabela 16.2](#).

Tabela 16.2

Principais representantes do grupo de antidepressivos e suas doses terapêuticas

Droga	Dose (mg/dia)	Tomadas ao dia
Amitriptilina	12,5 a 75	1 a 3
Nortriptilina	10 a 75	1 a 3

*Adaptado de *Recomendações para o tratamento profilático da migrânea* -Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia.

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

O uso de bloqueadores de canais de cálcio como profilaxia da migrânea tem sido preconizado desde o trabalho de Amery, o qual refere que um curto período de hipóxia cerebral focal seria o ponto de partida para a crise migranosa. Após este evento ocorreria o fenômeno de depressão alastrante cortical e se desencadeariam alterações vasculares, bioquímicas e hemáticas que se expressariam clinicamente pelos sintomas presentes na crise migranosa.

Outros autores relatam que a ação dos bloqueadores de canais de cálcio como profiláticos da migrânea se daria por duas maneiras: pelo seu efeito vasodilatador sobre os vasos cerebrais e pela sua ação protetora contra a hipóxia cerebral, que, acredita-se, ocorre durante a crise migranosa.

A ação comum dos representantes do grupo dos bloqueadores dos canais de cálcio se dá pelo bloqueio do influxo de cálcio através da membrana celular, agindo nos canais de cálcio lentos e voltagem-dependentes que estão presentes na musculatura cardíaca e nos músculos lisos das artérias.

Os bloqueadores de canais de cálcio são um grupo heterogêneo de drogas atualmente representado por três drogas que são referendadas pela literatura como profiláticas da migrânea: cinarizina (50 a 75 mg/dia); flunarizina (5 a 10 mg/dia) e verapamil (160 a 240 mg/dia).

A flunarizina e cinarizina têm meia-vida longa, e seus efeitos colaterais mais importantes seriam: sonolência, aumento de peso corporal, astenia, boca seca, dores musculares e, no caso do verapamil, também podem ocorrer hipotensão, bloqueio atrioventricular, edema de membros inferiores e náuseas.

ANTAGONISTAS SEROTONINÉRGICOS

Como citado anteriormente, após a publicação de Graham e Wolff, em 1938, o uso da ergotamina no tratamento da migrânea obteve respaldo científico. Estes autores demonstraram que, por meio da injeção intramuscular de ergotamina, era possível obter redução acentuada dos sintomas da crise migranosa.

Este grupo representou as primeiras drogas realmente eficazes na profilaxia da migrânea, e acreditava-se que agiria antagonizando os receptores serotoninérgicos. Na verdade, as drogas deste grupo têm ação antisserotoninérgica apenas em níveis periféricos, agindo centralmente como agonistas serotoninérgicos. Por isso seus principais representantes na realidade são agonistas (e não antagonistas) serotoninérgicos – metisergida, pizotifeno e ciproheptadina; esta última particularmente usada na infância.

A metisergida é um componente semissintético derivado do alcaloide da ergotamina e foi introduzido no arsenal terapêutico como um antagonista específico dos receptores 5-HT. Seu uso por via oral, inicialmente proposto por Sicuteri, em 1959, apresenta tanto efeitos serotoninérgicos como dopaminérgicos devido ao seu metabólito, a metilergometrina.

Vale ressaltar que a fibrose de serosas e valvar, embora não seja corriqueiramente presente, obriga-

nos a fazer seu uso de forma intermitente, com períodos de suspensão da droga de 30 dias a cada quatro meses.

O pizotifeno tem propriedades antisserotonérgica, anti-histamínica e anticolinérgica, além de ações sedativa e antidepressiva. Sua meia-vida é longa (cerca de 24 horas) e os principais efeitos adversos são sonolência e ganho de peso. Está contraindicado seu uso em casos de gravidez, glaucoma e hipertrofia de próstata.

A [Tabela 16.3](#) resume as doses indicadas para terapêutica da migrânea, o número de tomadas diárias e os efeitos adversos mais comuns.

Tabela 16.3

Doses indicadas para terapêutica da migrânea, número de tomadas diárias e efeitos adversos mais comuns

Droga	Posologia (mg/dia)	Doses diárias	Efeitos adversos
Metisergida	2 a 6	3	Náuseas, vômitos, desconforto abdominal, epigastria, diarreia, câimbras, insônia, alucinações, depressão, ganho de peso, angina, fibrose de serosas e valvares
Pizotifeno	1,5 a 3	1 a 3	Sonolência, ganho de peso boca seca, náuseas, vertigens e constipação intestinal

*Adaptado de *Recomendações para o tratamento profilático da migrânea* – Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia.

ANTICONSULSIVANTES

Vários estudos têm afirmado que algumas drogas anticonvulsivantes podem ser úteis para a profilaxia da enxaqueca, mas as revisões sistemáticas a respeito do assunto são escassas. Dos anticonvulsivantes, o valproato de sódio/divalproato de sódio e o topiramato foram os únicos melhores que o placebo, enquanto a acetazolamida, o clonazepam, a lamotrigina e a vigabatrina não o foram. A gabapentina, em especial, necessita ser mais bem avaliada.

O entendimento dos mecanismos de ação do ácido valproico na terapêutica da migrânea foi descrito por Cutrer, Limmroth e Moskowitz, em que foi postulado que seu efeito bioquímico fosse alcançado aumentando-se os níveis encefálicos de ácido gama aminobutírico (GABA) e, fazendo isso, suprimiria os eventos corticais relacionados com a migrânea ou talvez agisse no núcleo caudal do trigêmeo, um dos possíveis sítios envolvidos na fisiopatologia da migrânea.

Foi também suposto por estes autores que o ácido valproico diminuísse os níveis de aspartato e suprimisse a resposta dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), os quais modulariam a atividade cortical ou, possivelmente, interfeririam na transmissão com o núcleo caudal do trigêmeo.

Klapper utilizou o divalproato, que é uma combinação estável das moléculas de valproato de sódio e ácido valproico, na relação molar de 1:1, para tratamento da migrânea em um estudo dose-controlado. Neste experimento, constatou-se que a dose recomendada para a terapêutica eficaz variou de 500 a 1.000 mg e também reforçou o mecanismo de ação do divalproato por meio das vias gabaérgicas, concluindo que este fármaco se mostrou efetivo, sendo geralmente bem tolerado para o tratamento profilático da migrânea.

Em outro estudo, envolvendo vários centros de pesquisa, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, Freitag *et al.* evidenciaram que tanto a formulação simples como a de liberação prolongada do divalproato foram eficientes para o tratamento profilático da migrânea, quando em comparação com o placebo, em um período de tratamento de 4 semanas, produzindo uma redução de pelo menos 50% na frequência das crises migranósas.

Specialli e Farias da Silva também destacaram que, além da ação mais conhecida do ácido valproico nas vias gabaérgicas, ele também aumenta os níveis de GABA cerebral por ativar sua enzima de síntese (ácido glutâmico descarboxilase) e por inibir suas enzimas de degradação (succinatossemialdeidodesidrogenase), atuando sobre os aminoácidos excitatórios e NMDA. Sugerem ainda que o valproato diminuiria os níveis cerebrais de aspartato *in vivo*, assim como suprimiria as despolarizações provocadas por NMDA, além de reduzir o influxo de cálcio provocado por NMDA, agindo também sobre outros aminoácidos, 5-HT, dopamina e encefalinas.

Tais mecanismos de ação também foram reafirmados por Silberstein e Goadsby, quando da publicação de uma revisão a respeito do tratamento profilático da migrânea.

Conforme relatado recentemente por Silberstein, a dose terapêutica recomendada do divalproato foi ampliada para a faixa de 500 a 1.500 mg/dia, descrevendo como principais efeitos adversos observados as náuseas, os vômitos e os distúrbios gastrointestinais, que, segundo este autor, diminuem de importância após seu uso por cerca de 6 semanas. Tardiamente, com o uso continuado, podem aparecer tremores e alopecia. É importante ainda ressaltar, com forte ressalva, os efeitos teratogênicos deste fármaco, o que o torna absolutamente contraindicado na gravidez e, devido à sua metabolização hepática, também se torna contraindicado para pacientes com história de pancreatite e/ou disfunção hepática.

Por outro lado, o topiramato foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1996 para uso clínico como anticonvulsivante, e seu uso tem sido preconizado tanto para a prevenção da migrânea, como para outros tipos de cefaleia.

Silberstein relata que o topiramato foi sintetizado originalmente como parte de um projeto de pesquisa para descobrir estruturas análogas à frutose, capazes de inibir a enzima frutose-1,6-bisfosfatase e, deste modo, bloquearia a gliconeogênese. O topiramato e o divalproato são considerados os únicos anticonvulsivantes aprovados pela FDA para tratamento da migrânea.

Storey *et al.* conduziram um experimento duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia do topiramato no tratamento preventivo da migrânea e concluíram que este fármaco reduziu significativamente a frequência das crises e foi bem tolerado.

Krymchantowski *et al.* também avaliaram, em um estudo longitudinal prospectivo, aberto, a eficácia do topiramato na profilaxia da migrânea. Foram estudados 134 pacientes, com redução da frequência da cefaleia superior a 50% em 61,2% dos pacientes tratados. Foi notado também nesta pesquisa emagrecimento médio de 3,4 kg em 78,4% dos pesquisados.

Outros autores também avaliaram a resposta terapêutica do topiramato nas doses de 50, 100 e 200 mg/dia, quando em comparação com placebo. Concluíram que, embora a eficácia fosse maior nas doses de 100 e 200 mg, quando em comparação com a dose de 50 mg/dia, os efeitos adversos também apresentaram relação direta com a dose utilizada, ou seja, quanto maior a dose, maiores os efeitos indesejáveis.

White, considerando que a migrânea seja caracterizada por uma hiperexcitabilidade neuronal, relata que o topiramato modularia a atividade de vários sistemas de neurotransmissores envolvidos no desencadeamento e na propagação da provável fisiopatologia da migrânea. Sugere ainda que os principais mecanismos de ação seriam: a) inibição dos canais de sódio; b) modulação dos receptores GABA; c) modulação dos receptores glutamatérgicos; d) estabilização dos canais de cálcio e potássio e inibição da anidrase carbônica.

Estas propriedades do topiramato como neuromodulador foram também reafirmadas por outros autores quando do uso deste fármaco em um estudo para evidenciar a presença de hiperexcitabilidade cortical em pacientes portadores de migrânea com aura visual, mediante o uso de ressonância magnética funcional, sugerindo que a dose do topiramato deve ser iniciada com 25 mg/dia e aumentada progressivamente, sendo consideradas eficazes doses diárias entre 50 e 200 mg. Os efeitos

adversos mais comuns são parestesias, fadiga, diminuição do apetite, diarreia e perda de peso. Do ponto de vista do sistema nervoso, os efeitos indesejáveis foram insônia, alteração de memória, ansiedade e dificuldade de concentração, podendo também ocorrer litíase renal.

REFERÊNCIAS

Amery, WK. Brain hypoxia: the turning-point in the Genesis of migraine attack? A hypothesis. *Cephalalgia*. 1982; 2:70–74.

Joubert, BF, JM Lasserre, V, et al. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg – codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia*. 1994; 14:156–161.

Brandes, JL, et al. Topiramate for migraine prevention. *JAMA*. 2004; 291:965–973.

Cutrer, FM, Limmroth, V, Moskowitz, MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 1997; 17:93–100.

da Silva, WF Diagnóstico das cefaléias. São Paulo: Lemos Editorial, 2003.

Diamond, S, Medina, JL. Double-blind study of propranolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1975; 15:129–132.

Diamond, S, et al. Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. *Headache*. 1982; 22:268–271.

Eide, K, Hole, K. The role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtype and plasticity in the 5-HT systems in the nociceptive sensitivity. *Cephalalgia*. 1993; 13:75–85.

Ekbom, K, Lundberg, PO. Clinical trial of LB-46 (d,1-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)indol an adrenergic beta-receptor blocking agent in migraine prophylaxis. *Headache*. 1972; 12(1):15–17.

Fernandes Filho, SMM, Costa, MS, Fernandes, MT, Foerster, MV. Comparação de dipirona intravenosa com metoclopramida intravenosa no tratamento de crise aguda de enxaqueca: ensaio clínico randomizado. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2006; 64(4):1005–1008.

Freitag, FG, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002; 58:1652–1659.

Gomersall, JD, Stuart, A. Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36:684–690.

Klapper, J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997; 17:103–108.

Krimchantowski, AV, et al. Topiramato no tratamento preventivo da migrânea. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(1):91–95.

Krymchantowski, AV, Adriano, M, Fernandes, D. Tolfenamic acid decreased migraine recurrence when

used with sumatriptan. *Cephalalgia*. 1999; 19(3):186–187.

Krymchantowski, AV. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(2-B):428–430.

Krymchantowski, AV. *Conduas em cefaléia: avaliação e tratamento*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Mathew, NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache*. 1981; 21:105–109.

Monzilo, PH, Nemoto, PH, Costa, AR, Sanvito, WL. Tratamento agudo da crise de enxaqueca refratária na emergência: estudo comparativo entre dexametasona e haloperidol. Resultados preliminares. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2004; 62(2b):513–518.

Mulleners, WM, Chronicle, EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia*. 2008; 28:585–597.

Olesen, J, Goadsby, PJ, Ramadan, NM, Tfelt-Hansen, P, Welch, KM. *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Ramadan, NM, Schultz, LL, Gilkey, SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia*. 1997; 17:73–80.

Sargent, J, et al. A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache*. 2001; 25:320–324.

Silberstein, SD, Preventive migraine treatment. *Neurologic Clinics* 2009; 27:429–443

Silberstein, SD, Goadsby, PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002; 22:491–512.

Silberstein, SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache*. 2005; 45(Suppl 1):S57–S65.

Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea: Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(1):159–169.

Specialli, JG, Farias da Silva, W. *Cefaléias*. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

Storey, JR, et al. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001; 31:968–975.

Subcomitê de Classificação das Cefaleias. *Classificação Internacional das Cefaleias*. 2ª ed. São Paulo; 2004. 286p.

Tepper, SJ, Spears, RC. Acute treatment of migraine. *Neurologic Clinics*. 2009; 27:417–427.

Tepper, SJ, Spears, RC. Acute treatment of migraine. *Neurologic Clinics*. 2009; 27:417–427.

Welch, KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*. 2005; 45(Suppl 1):S25–S32.

White, HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. *Headache*. 2005; 45(Suppl 1):S48–S56.

CAPÍTULO 17

Cefaleia do Tipo Tensional

Ariovaldo Alberto da Silva, Junior, Frederico Mota Gonçalves Leite e Rafael de Tasso Almada Picardi

A cefaleia do tipo tensional (CTT) é considerada o tipo mais comum de cefaleia primária. Sua prevalência ao longo da vida na população geral varia de 14% a 78%, espectro atribuído aos diferentes delineamentos de estudo utilizados. Contudo ainda é uma das menos estudadas, possivelmente devido ao menor impacto que causa, em termos socioeconômicos, na saúde pública e na qualidade de vida, quando em comparação com a migrânea. Porém tal impacto está longe de ser considerado irrelevante. Mesmo sendo uma condição de etiologia multifatorial, com forte influência “ambiental”, existe base neurobiológica bem estabelecida para a forma de apresentação crônica. Nessa condição pode haver importante comprometimento da qualidade de vida.

Várias denominações já foram atribuídas à CTT, contribuindo de certa forma para o seu mau entendimento, como cefaleia de tensão, psicogênica, do estresse, por contração muscular, essencial, idiopática e comum. A primeira edição da Classificação Internacional das Cefaleias (1988) estabeleceu critérios diagnósticos claros, o que contribuiu enormemente para o seu estudo. Estes critérios foram revisados na segunda edição, em 2004 (International Classification of Headache Disorders [ICDH], 2004), e atualmente ela é subdividida conforme a frequência de dor (episódica ou crônica) e a presença ou não de dolorimento pericraniano (Quadro 17.1). Quando este está presente, há uma importante discussão sobre a possibilidade da correlação com a síndrome da dor miofascial. Antes de aprofundar esta discussão cabe observar os critérios diagnósticos específicos de cada subtipo.

Quadro 17.1 Classificação da cefaleia do tipo tensional (ICDH-2004)

2.1 CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL EPISÓDICA INFREQUENTE

2.1.1. Cefaleia do tipo tensional episódica infrequente associada a dolorimento pericraniano

2.1.2. Cefaleia do tipo tensional episódica infrequente não associada a dolorimento pericraniano

2.2 CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL EPISÓDICA FREQUENTE

2.2.1. Cefaleia do tipo tensional episódica frequente associada a dolorimento pericraniano

2.2.2. Cefaleia do tipo tensional episódica frequente não associada a dolorimento pericraniano

2.3 CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL CRÔNICA

2.3.1. Cefaleia do tipo tensional crônica associada a dolorimento pericraniano

CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL EPISÓDICA INFREQUENTE

A CTT episódica infrequente, que passou a ser descrita na ICDH-2004, pode ser definida como presença de cefaleia durando de minutos a dias, ocorrendo menos de uma vez por mês. A dor é tipicamente bilateral, tem caráter em pressão ou aperto, de leve a moderada intensidade, e não piora com atividade física rotineira. Não há náusea, mas fotofobia ou fonofobia podem estar presentes. É importante salientar que não se trata necessariamente de um fenômeno patológico. É tão comum, que virtualmente quase todas as pessoas vão experimentá-la em algum momento ao longo da vida. Tem um impacto muito pequeno no indivíduo e não merece muita atenção do profissional médico ([Quadro 17.2](#)).

Quadro 17.2 Critérios diagnósticos da CTT episódica infrequente

A Pelo menos 10 crises que ocorrem menos que um dia por mês em média (< 12 dias por ano) e cumprindo critérios B-D

B Cefaleia que dura de 30 minutos a 7 dias

C A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes características:

1. Localização bilateral
2. Caráter em pressão/aperto (não pulsátil)
3. Intensidade leve ou moderada
4. Não é agravada por atividade física rotineira, como caminhar ou subir degraus

D Ambos os seguintes:

1. Ausência de náusea ou vômito (anorexia pode ocorrer)
2. Fotofobia ou fonofobia (apenas uma delas está presente)

E Não ser atribuída a outro distúrbio

A CTT episódica infrequente pode ser subdividida quanto à presença ou não de dolorimento pericraniano. Nesse caso, além dos critérios de A-E do [Quadro 17.2](#), também deve estar presente um aumento da sensibilidade dolorosa pericraniana à palpação.

CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL EPISÓDICA FREQUENTE

Esse subtipo de CTT diferencia-se do subtipo infrequente, pois os episódios ocorrem mais de uma vez por mês, mas não chegam a atingir a frequência quase diária da CTT crônica. Os critérios diagnósticos são em tudo semelhantes aos da CTT episódica infrequente apresentados no [Quadro 17.2](#), excetuando-se a frequência das crises. Nesse caso, para efeito diagnóstico, é necessária a ocorrência de pelo menos 10 crises de cefaleia na vida, que ocorrem com frequência inferior a 15 dias mensais, ou seja, mais de 12 e menos de 180 crises anuais. A CTT frequente coexiste muitas vezes com migrânea sem aura. A coexistência de CTT em migranosos deveria ser identificada preferivelmente por um diário diagnóstico de cefaleia. O tratamento da migrânea difere consideravelmente daquele da CTT, sendo importante educar os pacientes para diferenciar entre estes

tipos de cefaleias com o objetivo de selecionar o tratamento adequado e prevenir o uso excessivo da medicação sintomática.

A CTT episódica frequente pode ser subdividida quanto à presença ou não de dolorimento pericraniano. Nesse caso, além dos critérios de B-E do [Quadro 17.2](#), também deve estar presente um aumento da sensibilidade dolorosa pericraniana à palpação.

CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL CRÔNICA

Trata-se de um distúrbio que evolui da CTT episódica, com crises diárias ou muito frequentes de cefaleia que duram de minutos a dias. As características semiológicas da dor podem permanecer como apresentadas no [Quadro 17.2](#), mas sua frequência elevada, ocorrendo em 15 ou mais dias por mês durante mais de 3 meses determina alto impacto na qualidade de vida dos pacientes. Tais pacientes são muito comumente abusadores de medicações analgésicas e apresentam comorbidades psiquiátricas. Pode haver náusea leve, fotofobia ou fonofobia, o que dificulta o diagnóstico diferencial com a migrânea crônica. Na verdade, o diagnóstico definitivo não pode ocorrer durante a vigência do abuso de analgésicos, uma vez que esse é o responsável pela mudança no padrão semiológico da dor, determinando uma espécie de amálgama entre as características semiológicas da migrânea crônica e da CTT crônica.

A CTT crônica pode ser subdividida quanto à presença ou não de dolorimento pericraniano. Neste caso deve estar presente um aumento da sensibilidade dolorosa pericraniana à palpação.

HIPERALGESIA OU DOLORIMENTO PERICRANIANO

O aumento da sensibilidade dolorosa pericraniana, detectado pela palpação, é o achado mais significativo nos pacientes com CTT. A hiperalgesia aumenta com a intensidade e a frequência da cefaleia. O valor diagnóstico da eletromiografia e da algometria de pressão é limitado, enquanto é facilmente pesquisada mediante palpação com movimentos pequenos giratórios e uma pressão firme com o segundo e terceiro dedos nos músculos frontal, temporal, masseter, esternocleidomastóideo, esplênio e trapézio. Uma escala de hiperalgesia local de 0 a 3 em cada músculo pode ser utilizada para cada indivíduo. Foi demonstrado que, usando-se um dispositivo sensível à pressão que permite a palpação com pressão controlada, este exame clínico fica mais válido e reproduzível. Porém tal equipamento não está geralmente disponível para os clínicos e é recomendável que estes executem a palpação simplesmente como um exame clínico tradicional. A palpação, portanto, é um guia útil para a estratégia de tratamento, levando em conta que, nos casos em que a dor relatada pelo paciente pode ser reproduzida pela palpação, pode estar presente a síndrome de dor miofascial. Discute-se, na realidade, se esta condição seria uma comorbidade da CTT ou se a mesma condição seria classificada de forma diferente pela ICDH-2004 e pelo Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD).

Dor Miofascial

A dor miofascial é definida como uma disfunção dolorosa muscular difusa dentro das estruturas miofasciais, envolvendo dor referida dos pontos gatilhos ou *trigger points* (TP). O TP é definido como uma área hipersensível localizada em uma banda tensa de um músculo, tendão ou ligamento, de onde impulsos bombardeiam o sistema nervoso central (SNC), criando um padrão de dor regional referida e/ou sintomas autonômicos de provocação. Eles podem ser ativos ou latentes, diferindo entre si quanto ao local de origem e à referência da dor. Os ativos têm local de origem diferente do local onde a dor é

sentida, enquanto os latentes têm local de origem e sensação da dor coincidentes, são menos dolorosos à palpação e produzem menos disfunção que os ativos. Diante de estresses físicos exógenos, endógenos ou emocionais, tornam-se ativos e geram síndromes dolorosas ou incapacidade funcional.

O diagnóstico de dor miofascial nas disfunções temporomandibulares é dado pelo RDC/TMD quando a dor é relatada pelo paciente em resposta à palpação de três ou mais pontos hipersensíveis dos músculos mastigatórios em avaliação clínica, juntamente com questionário autoaplicável. Este sistema de classificação foi criado para prover um critério de classificação que seja universalmente aceito e validado.

A prevalência da dor miofascial é difícil de determinar, uma vez que os critérios diagnósticos são clínicos e o profissional deve ter treinamento adequado para interpretar seus achados, e também devido ao fato de as pesquisas serem feitas em populações heterogêneas, em centros de dor e ambulatórios especializados, gerando viés em seus resultados. A prevalência coincide, na maioria dos estudos, com relação à idade, variando de 30 a 50 anos, sugerindo que indivíduos mais ativos sejam mais acometidos pela doença. Os estudos mostram prevalência nas populações estudadas em comparação com outros estudos, variando de 21% a 93%. Estudos de prevalência voltados somente para a região de cabeça e pescoço mostram diferentes resultados entre populações americanas, europeias e asiáticas para a dor miofascial. A prevalência da doença sem limitação de abertura mandibular está entre 31% e 76%, e em populações com limitação de abertura mandibular a prevalência varia de 1% a 26%. A distribuição da doença é incomum na população geral, com uma predominância em mulheres e idade de início alcançando entre 20 e 40 anos.

FISIOPATOLOGIA

Ao contrário da migrânea e da cefaleia em salvas, a fisiopatologia da CTT ainda permanece mal compreendida. Wolff (1958) foi o primeiro a levantar a hipótese de que a CTT seria consequência de um estímulo nocivo físico ou psicológico que levaria a um estado de contração persistente ou intermitente da musculatura do crânio e da nuca. Esta contração levaria a isquemia muscular e, consequentemente, dor. Mecanismos algógenos periféricos muito provavelmente exercem um papel na CTT episódica, tanto na infrequente como na frequente. Por outro lado, mecanismos algógenos centrais exerceriam um papel mais importante na CTT crônica. Nos casos em que há dolorimento pericraniano, possivelmente tanto fatores locais quanto sistêmicos podem estar associados: trauma, estresse, tensão emocional, impulso de dor profunda, fadiga e sedentarismo acompanhado de baixo condicionamento físico. Do ponto de vista bioquímico aventa-se que algumas modificações poderiam contribuir para explicar, em parte, a fisiopatologia da CTT. Tem havido maior interesse no estudo do papel do óxido nítrico (NO) no desencadeamento da dor em pacientes portadores de CTT, pois o trinidato de gliceril (substância que atua na formação do NO) piora a dor destes pacientes. Além das alterações bioquímicas propriamente ditas, mecanismos periféricos poderiam estar envolvidos na sensibilização anormal de receptores nociceptivos (nociceptores miofasciais) que se encontram na musculatura pericraniana, enquanto mecanismos centrais seriam decorrentes de uma atividade anormal do tronco encefálico. Esta anormalidade levaria a alteração da modulação central da dor e diminuição dos sistemas de antinocicepção central, graças ao aumento da atividade das *on-cells* (células facilitadoras). Inúmeros estudos têm sido realizados para testar as hipóteses aventadas. Num deles foi feito um teste de supressão exteroceptiva da musculatura temporal em pacientes com CTT crônica. Houve diminuição ou abolição do período de latência da supressão exteroceptiva da musculatura temporal após solicitar-se ao paciente que fechasse a boca com força, seguido da aplicação de um estímulo doloroso que provocasse o relaxamento muscular. A supressão exteroceptiva da musculatura temporal

é formada por duas etapas, sendo que, na primeira (ES1), o período de latência é mais curto e monossináptico, enquanto na segunda (ES2) é mais prolongado e polissináptico. O encurtamento ou abolição da supressão exteroceptiva seria uma evidência do funcionamento inibitório deficiente do tronco encefálico sobre os estímulos exteroceptivos miogênicos. Deste modo, a dor da CTT seria uma consequência da interação de mecanismos centrais e periféricos.

TRATAMENTO

Os tratamentos propostos para as CTTs são variados, mas cabe destacar a importância da abordagem multidisciplinar, incluindo avaliação odontológica, fisioterápica e psicológica. Técnicas variadas, como ultrassom, *laser* de baixa intensidade, exercícios com aplicação de calor, *biofeedback*, acupuntura, placas e ajustes oclusais, além de agulhamento de pontos dolorosos, aparentemente também trazem benefícios. Para o neurologista, uma forma básica de sistematizá-lo é dividi-lo em: medidas gerais, analgesia e profilaxia.

As medidas gerais começam pela orientação de forma clara sobre as causas e os mecanismos envolvidos logo na avaliação inicial. Hábitos saudáveis de vida, prática de exercícios aeróbicos, regularidade do sono e a adoção de uma rotina de vida que diminua o estresse das atividades cotidianas são essenciais. Cabe, neste sentido, tentar problematizar a CTT dentro do contexto biopsicossocial do paciente, tendo em vista que a cefaleia primária é a que mais sofre influência ambiental.

A profilaxia medicamentosa de escolha são os antidepressivos tricíclicos, principalmente a amitriptilina, que tem uma variedade de efeitos farmacológicos. O aumento da serotonina devido à inibição de sua recaptação, a liberação de endorfinas e a inibição dos receptores n-metil-D-aspartato (NMDA) que atuam na transmissão dolorosa podem desempenhar papel importante na melhora da CTT. A regulação para baixo (*down regulation*) de receptores 5-HT₂ e a diminuição da densidade de betareceptores também são mecanismos propostos. Os efeitos colaterais dessas drogas são bem conhecidos e muitas vezes limitam o tratamento. Uma alternativa estratégica é a utilização da nortriptilina, que tem menos efeitos colaterais, na dose de 10 a 25 mg à noite. O grupo antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e os que também recaptam noradrenalina (duais), embora mais bem tolerados pelos pacientes, não parecem exercer, *per se*, efeito positivo na redução dos parâmetros dolorosos da CTT, mas podem ter efeitos positivos, principalmente quando houver comorbidades presentes, como transtornos do humor ou de ansiedade. É importante lembrar que as doses devem ser iniciadas de forma gradual e, se o paciente apresenta melhora superior a 80% após 4 a 6 meses, o tratamento pode ser diminuído progressivamente até sua suspensão. O uso de miorrelaxantes é frequente, embora não consensual, e os principais são carisoprodol, tizanidina e ciclobenzaprina. O carisoprodol é um relaxante muscular de ação central com efeito ansiolítico, já que é convertido em meprobamato, e pode ser usado em doses de até 250-300 mg duas vezes ao dia, com boa tolerabilidade. A tizanidina é um agonista alfa-2-adrenérgico pré-sináptico central que diminui o tônus simpático, exerce ação miorrelaxante e tem se mostrado eficaz no tratamento da CTT crônica. A ciclobenzaprina, na dose de 5 ou 10 mg, tem sido cada vez mais usada na suspeita de associação de CTT e dor miofascial. Apesar disso, uma revisão sistemática recente mostrou evidências fracas para sua utilização. Porém, como no caso dos demais miorrelaxantes, isto não significa que não exista valor terapêutico. Trata-se de prática clínica não validada na forma de ensaios clínicos randomizados bem controlados.

A analgesia, por sua vez, pode ser realizada com analgésicos simples (paracetamol ou dipirona) ou combinada com cafeína, a qual aumenta a eficácia, pois tem ação analgésica própria e pode elevar a velocidade de absorção das outras substâncias. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também

são opções de primeira linha do tratamento agudo da CTT. Naproxeno sódico, meloxicam e ibuprofeno são opções eficazes e bem toleradas. Os membros da classe de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2(COX2), como o celecoxib, podem ser mais bem tolerados do ponto de vista gastrointestinal e também são eficazes. Deve ser ressaltado que o uso de drogas sintomáticas mais de duas vezes por semana é contraindicado, e o paciente precisa claramente ser orientado quanto a esse fato.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CTT é a forma de cefaleia primária mais comum, muitas vezes negligenciada por ser considerada menos incapacitante que a migrânea. O diagnóstico diferencial entre as duas nem sempre é fácil, especialmente na forma crônica associada a uso excessivo de analgésico. É fundamental a pesquisa, pela palpação, de dolorimento pericraniano a fim de avaliar a correlação com dor miofascial. Os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão completamente esclarecidos. De todo modo, o tratamento deve levar em consideração tanto aspectos biológicos quanto ambientais. Assim, as medidas gerais, a analgesia e a profilaxia medicamentosa devem ser implementadas dentro do contexto de vida específico de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- Al-Ani, Z, Gray, RJ, Davies, SJ, Sloan, P, Glenney, AM. Stabilization splint therapy for the treatment of temporomandibular myofascial pain: a systematic review. *Journal of Dental Education*. 2005; 69(11):1242–1250.
- Gerwin, RD. Classification, epidemiology, and natural history of myofascial pain syndrome. *Current pain and headache reports*. 2001; 5(5):412–420. [Oct].
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edn. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1):9–160.
- Leite, FMG, Atallah, ÁN, El Dib, RP, Grossmann, E, Januzzi, E, Andriolo, RB, et al. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (3):2009.
- Manfredini, D, Chiappe, G, Bosco, M. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2006; 33(8):551–558.
- Millea, PJ, Brodie, JJ. Tension-Type Headache. *Am Fam Physician*. 2002; 1(66(5)):797–805. [Sep].
- Raphael, KG, Marbach, JJ, Klausner, J. Myofascial face pain. Clinical characteristics of those with regional vs. widespread pain. *Journal of the American Dental Association*. 2000; 131(2):161–171. [Fe].
- Russel, MB. Genetics of tension-type headache. *J Headache Pain*. 2007; 8(2):71–76. [April].
- Schoenen, J, Jamart, B, Gerard, P, Lenarduzzi, P, Delwaide, PJ. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology*. 1987; 37:1834–1836.
- Silberstein, SD. Chronic daily headache. *J Am Osteopath Assoc*. 2005; 105(Suppl 2):23S–229.

Silva-Júnior AA, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gomez RS, Vasconcelos LP, et. al. Chronic Headache and Comorbibities: A Two-Phase, Population-Based, Cross-Sectional Study. Publish Online: Feb 12 2010. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01620.

Silva-Júnior, AA, Picardi, RTA, Gomez, RS, Teixeira, AL. Cefaleia crônica diária. *Rev Bras Med.* 2010; 67(esp. 5):20–25.

CAPÍTULO 18

Cefaleias Crônicas Diárias

Carla Jevoux e Abouch Krymchantowski

As cefaleias crônicas diárias são primárias e duram mais de 4 horas por dia se não tratadas de forma eficaz. Geralmente persistem por meses ou anos, têm duração contínua ou estão presentes na maior parte do dia e frequentemente evoluíram de uma cefaleia episódica. Causas secundárias, como traumatismo craniano, infecções e lesões orgânicas, devem ser afastadas por meio de história e exame clínico criteriosos.

MIGRÂNEA CRÔNICA

A maior parte dos pacientes com cefaleia crônica diária apresenta a migrânea crônica cuja dor se iniciou entre os 10 e os 20 anos de idade e transformou-se em diária ou quase diária ao longo do tempo.

A cefaleia perde características típicas da crise migranosa, como náusea, vômitos, fotofobia, fonofobia e osmofobia, que geralmente são mais frequentes nos episódios eventuais. Crises intermitentes com cefaleia intensa e pulsátil sobrepostas à dor diária ainda podem ocorrer, mas se tornam menos frequentes. Essa apresentação clínica típica corrobora a transformação da migrânea episódica em cefaleia diária, podendo confundir o diagnóstico.

Há décadas se evidenciam alterações nas escalas de ansiedade e depressão de migranosos crônicos, mas só recentemente os transtornos de personalidade vêm sendo demonstrados, sobretudo aqueles dos tipos *borderline* e histriônico. Esses achados podem representar pior prognóstico e refratariedade ao tratamento e devem ser lembrados.

A Classificação Internacional de Cefaleias (2004) representou um marco na cefaliatria em função do estabelecimento da uniformização de critérios sistemáticos e bem definidos para um grupo amplo de cefaleias. No entanto há problemas para incluir os pacientes com migrânea que se transformou em dor crônica. Autores com vasta experiência clínica apontam dificuldades para classificar os pacientes com cefaleias diárias ou quase diárias, uma vez que estes perdem características típicas da migrânea quando a cefaleia torna-se mais frequente e passam a ser vistos como sofrendores de cefaleia do tipo tensional crônica, e não como migranosos crônicos. Para outros autores, no entanto, a presença de cefaleia mais frequente, simulando a dor do tipo tensional crônica entremeada com crises típicas de migrânea, leva ao falso diagnóstico de associação de dois tipos diferentes de cefaleia, e não de migrânea crônica. Em função de dificuldades operacionais, a própria Sociedade Internacional de Cefaleia reconheceu mais recentemente que migrânea crônica não precisa se manifestar com cefaleia típica em mais de 15 dias por mês, bastando, para isso, que a crise tenha essas características típicas em pelo menos 8 dias do mês, a despeito de sua apresentação atípica em frequência superior ([Quadro 18.1](#)).

Quadro 18.1 Critérios diagnósticos para migrânea crônica

A Cefaleia (migrânea e/ou tipo tensional) em ≥ 15 dias por mês durante ao menos 3 meses

B Ocorrendo em pacientes que tiveram ao menos cinco crises de cefaleia preenchendo os critérios para a migrânea sem aura

C Em ≥ 8 dias por mês, por pelo menos 3 meses, a cefaleia preencheu C1 e/ou C2 abaixo, preenchendo critérios para dor e sintomas associados da migrânea sem aura

1. Pelo menos dois de a-d

(a) localização unilateral

(b) caráter pulsátil

(c) intensidade moderada ou forte

(d) exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras (p. ex.: caminhar ou subir escada) e pelo menos um de (a) ou um (b)

(a) Náusea e/ou vômito

(b) Fotofobia e fonofobia

2. Alívio com triptano(s) ou ergotamina antes do desenvolvimento esperado de C1 acima

D Sem uso excessivo de medicação e não ser atribuída a outro transtorno

Um menor grupo de pacientes com migrânea crônica (cerca de 35%) não apresenta consumo excessivo de medicamentos agudos. Nesses casos, outros fatores estão envolvidos com a cronificação (evolução natural, comorbidades). No entanto a maioria apresentava migrânea preexistente que piorou notoriamente durante o uso excessivo de medicamentos analgésicos, devendo receber concomitantemente dois diagnósticos:

1. Cefaleia primária preexistente (migrânea sem ou com aura).
2. Cefaleia por uso excessivo de medicação sintomática.

CEFALEIA POR USO EXCESSIVO DE MEDICAÇÃO SINTOMÁTICA

As combinações de analgésicos comuns com cafeína e outras substâncias são as drogas mais usadas excessivamente por sofrendores de cefaleia crônica. Há relatos de pacientes que utilizam mais de 10 comprimidos diários, não obstante sintam dor de cabeça todos os dias. Embora relativamente comum na população geral (1,5%), sua frequência é muito maior em centros especializados de cefaleia. Em outros países a situação não é muito diferente. Em estudo com amostra representativa da população suíça, 4,4% dos homens e 6,8% das mulheres tomavam analgésicos pelo menos uma vez por semana; 2,3% deles os tomavam diariamente; e na Alemanha estima-se que pelo menos 1% de toda a população ingira mais de 10 comprimidos de analgésico diariamente.

A intensidade, a localização e o tipo dessa cefaleia podem variar, bem como ser acompanhados por náusea, astenia, inquietude, ansiedade, dificuldade de concentração, esquecimento e irritabilidade. Uma cefaleia previsível durante a madrugada (entre 2 e 6 h, por exemplo) geralmente desperta o paciente para consumir analgésicos. Há um alívio temporário, pois as medicações sintomáticas tendem a fornecer alívio de curto prazo, mas logo há um irresistível uso dessas medicações analgésicas como único meio de obter alívio da cefaleia.

As doses de MS consideradas críticas para se evitar o desenvolvimento de cefaleia crônica também variam entre vários autores, por isso os critérios para cefaleia por uso excessivo de medicação (CEM) foram revistos pela Sociedade Internacional de Cefaleia, decidindo-se colocá-los no Apêndice (A.8.2) para serem testados e, posteriormente, incorporados à classificação.

“Uso excessivo” é definido pela frequência de uso de medicação, ou seja, pelos dias de uso por mês. O fundamental é o uso regular e frequente por vários dias durante a semana. O uso frequente de analgésicos não causa, por si, cefaleia frequente em todos, apenas em indivíduos suscetíveis (com cefaleia primária, especialmente migrânea) ([Quadro 18.2](#)).

Quadro 18.2 Critérios diagnósticos para cefaleia por uso excessivo de medicação

A Cefaleia presente em ≥ 15 dias/mês

B Uso excessivo e frequente de um ou mais tratamentos agudos/sintomáticos por > 3 meses

1. Ergotamina, triptanos, opioides ou combinações analgésicas em ≥ 10 dias/mês de regularmente por ≥ 3 meses
2. Analgésicos simples ou quaisquer combinações de ergotamina, triptanos, opioides em ≥ 15 dias/mês de forma regular por ≥ 3 meses sem excesso de nenhuma classe medicamentosa específica isoladamente

C Cefaleia se desenvolveu ou teve piora marcante durante uso excessivo de medicação

O uso excessivo de medicamentos sintomáticos está associado a aumento na frequência das cefaleias, bem como a ineficácia do tratamento preventivo, por isso o diagnóstico de cefaleia por uso excessivo de medicação é de extrema importância clínica.

As comorbidades psiquiátricas, como os transtornos de personalidade, são mais prevalentes na cefaleia por uso excessivo de medicamentos do que em outras cefaleias.

Tratamento

O tratamento deve-se iniciar sempre com a educação do paciente. Deve-se certificar de que o diagnóstico é de cefaleia primária e assegurar ao paciente que a dor não é secundária a alguma patologia grave. Um dos muitos desafios no tratamento dos pacientes com cefaleia crônica diária é determinar a presença ou ausência de fatores que confundem o diagnóstico como as comorbidades psiquiátricas, assim como o uso excessivo de medicações sintomáticas, que deve ser identificado e tratado. É relevante interromper o uso excessivo de medicamentos analgésicos, o que, por si só, leva a marcante melhora da cefaleia após período variável de até 6 semanas, a despeito da piora inicial.

Com a suspensão dos sintomáticos, a medicação preventiva deve ser iniciada. O tratamento escolhido deve ser dirigido à cefaleia primária que se transformou em diária ou quase diária. Como grande parte desses pacientes apresentava migrânea episódica, o tratamento profilático deve ser o da migrânea. No entanto, se não houver controle rigoroso, o retorno ao uso excessivo de sintomáticos pode ser frequente. A maioria das recaídas ocorre dentro do primeiro ano de retirada.

Em pacientes com cefaleia crônica diária, que não utilizavam ou que não utilizam mais sintomáticos excessivamente e não apresentam melhora com as opções iniciais de profilaxia, a combinação de drogas para a profilaxia da cefaleia primária deve ser a opção. Na cefaleia crônica a associação de drogas é superior ao uso isolado de cada droga. Um betabloqueador associado ao divalproato de sódio ou de um tricíclico combinado com o topiramato são esquemas atraentes. Combinar um betabloqueador e um antidepressivo tricíclico com a flunarizina, todos em doses inferiores às usadas na prática clínica habitual, também pode-se revelar útil.

CEFALEIA DO TIPO TENSIONAL CRÔNICA

Embora menos prevalente, os pacientes com cefaleias crônicas podem sofrer de cefaleia do tipo tensional crônica (CTTC). As CTTCs que evoluíram para CCD devem ter o seu diagnóstico baseado num diário de cefaleia aplicado por, no mínimo, 4 semanas. Assim como na migrânea crônica, o uso excessivo de medicações sintomáticas deve ser identificado e tratado, uma vez que há consenso sobre a ineficácia do tratamento em vigência desse perfil de uso farmacológico ([Quadro 18.3](#)).

Quadro 18.3 Critérios diagnósticos para cefaleia do tipo tensional crônica

A Cefaleia que ocorre ≥ 15 dias por mês, em média por > 3 meses (≥ 180 dias por ano), e preenchendo os critérios de B a D

B A cefaleia dura horas ou pode ser contínua

C A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes características:

1. Localização bilateral
2. Caráter em pressão/aperto (não pulsátil)
3. Intensidade fraca ou moderada
4. Não é agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas

D Ambos os seguintes:

1. Não mais do que um dos seguintes sintomas: fotofobia, fonofobia ou náusea leve
2. Nem náusea moderada ou intensa, nem vômitos

E Não atribuída a outro transtorno

Tratamento

Nas CTTCs as opções de tratamento medicamentoso são escassas e devem ser baseadas no uso diário de baixas doses de antidepressivos tricíclicos e em associações a outras classes de fármacos, como relaxantes musculares. A combinação de tricíclicos com tizanidina atua como agonista de receptores α -2 centrais e diminui o tônus simpático. O uso de tratamentos não farmacológicos para CTTC também é importante. Aqui se destacam os tratamentos psicológicos como relaxamento, *biofeedback* eletromiográfico e terapia cognitiva comportamental. Fisioterapia, acupuntura e bloqueios de ramos nervosos compõem as opções de tratamento não farmacológico.

CEFALEIA NOVA DIÁRIA PERSISTENTE (CNDP)

É uma cefaleia com apresentação diária e sem remissão logo após ter surgido, durante, no máximo, 3 dias. O que chama a atenção neste tipo pouco prevalente de cefaleia é o fato de os pacientes lembrarem claramente o dia e a hora em que a dor começou. Sua etiologia é desconhecida e infecções virais como etiopatogenia foram aventadas, mas nunca comprovadas. A dor é tipicamente bilateral, em pressão ou aperto, e de leve a moderada intensidade. Apenas um desses sintomas pode estar presente: náusea leve, fotofobia e fonofobia. É necessário que a cefaleia seja primária e exista há mais de 3 meses para receber essa denominação ([Quadro 18.4](#)).

Quadro 18.4 Critérios diagnósticos para cefaleia nova diária persistente

- A Cefaleia que, dentro de três dias do seu surgimento, preenche os critérios B-D.
- B Cefaleia presente diariamente, e sem remissão, por mais de três meses
- C Pelo menos duas das características seguintes:
1. Localização bilateral
 2. Qualidade em aperto ou pressão
 3. Intensidade leve a moderada
 4. Não agravada por atividades físicas de rotina, como andar ou subir escadas
- D Ambas as seguintes características:
1. Não mais do que um dos sintomas associados: fotofobia, fonofobia ou náusea leve
 2. Ausência de náusea moderada a severa ou vômitos
- E Não atribuída a outro distúrbio

Em relação à evolução, pode desaparecer sozinha após alguns meses, quando é denominada subforma autolimitada, ou perdurar de forma crônica e duradoura, sendo muitas vezes refratária aos diversos tratamentos e denominada subforma refratária.

REFERÊNCIAS

Arena, JG, Andrasik, F, Blanchard, EB. The role of personality in the etiology of chronic headache. *Headache*. 1985; 25:296–301.

Bendtsen, L, Mathew, N. Prophylactic pharmacotherapy of tension-type headache. In: Olesen J, Goadsby P, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:735–741.

Bigal, ME, et al. MMPI personality profiles in patients with primary chronic daily headache: a case-control study. *Neurol Sci*. 2003; 24:103–110.

Bigal, ME, Sheftell, F, Rapoport, A, et al. Chronic daily headache in a tertiary care population: correlation between the International Headache Society diagnostic criteria and proposed revisions of criteria for chronic daily headache. *Cephalalgia*. 2002; 22:432–438.

Blanchard, EB, Kirsch, CA, Appelbaum, KA, Jaccard, J. The role of psychopathology in chronic headache: cause or effect? *Headache*. 1989; 29:295–301.

Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1):9–160.

Diener, HC, Dichgans, J, Scholz, E, Geiselhart, S, Gerber, WD, Bille, A. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol*. 1989; 236:9–14.

Dodick, DW. Chronic daily headache. *The N Eng J Med*. 2006; 354(2):158–165.

Gutzwiller, F, Zemp, E. Der analgetikakonsum in der Bevölkerung und socioökonomische aspekte des analgetikaabusus. In: Mihatsch MJ, ed. *Das analgetikasyndrom*. Stuttgart: Thieme; 1986:197–205.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic

criteria for headache disorders cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988; 8:1–96.

Headache Classification Committee, Olesen, J, Bousser, MG, Diener, HC, Dodick, D, First, M, Goadsby, PJ, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26(6):742–746.

Jensen, R, Olesen, J. Other refractory headaches. In: Schulman E, Levin M, Lake A, III., Loder E, eds. *Refractory migraine. Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010:373–396.

Jevoux CC. Cefaleia crônica diária primária: a propósito de 52 casos. Niterói, 1996. 154 p. Tese (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal Fluminense.

Jevoux CC. Comorbidade psiquiátrica em pacientes com migrânea crônica e cefaleia por uso excessivo de medicação. Niterói, 2010. 98 p. Tese (Doutorado em Neurologia) – Universidade Federal Fluminense.

Juang, KD, Wuang, SJ, Fuh, JL, et al. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 2000; 40:818–823.

Katsarava, Z, Fritsche, G, Muessing, M, et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other drugs. *Neurology*. 2001; 57:1694–1698.

Katsarava, Z, Jensen, R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol*. 2007; 20:326–330.

Krymchantowski, AV, Bigal, ME. Polytherapy in the preventive and acute treatment of migraine: Fundamentals for changing the approach. *Expert Rev Neurotherap*. 2006; 6(3):283–289.

Krymchantowski, AV, Hampshire, F. Politherapy in migraine and chronic migraine migraine prevention. Clinical experience with the combination of a β blocker plus a tricyclic antidepressant plus a calcium channel blocker. *Neurology*. 2004; 62(suppl 5):A147. [Abstract].

Krymchantowski, AV, Moreira, PF. Clinical presentation of transformed migraine: possible differences among male and female patients. *Cephalalgia*. 2001; 21:558–566.

Krymchantowski, AV, Moreira, PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia*. 2003; 23:982–993.

Krymchantowski, AV. Conduas em cefaleia. Avaliação e tratamento. São Paulo: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 44.

Krymchantowski, AV. Conduas em cefaleia. Avaliação e tratamento. São Paulo: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 28.

Lyngberg, A, Rasmussen, B, Jorgensen, T, Jensen, R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2005; 65:580–585.

Mathew, NT, Reuveni, U, Perez, F. Transformed or evolutive migraine. *Headache*. 1987; 27:102–106.

Mathew, NT, Stubits, E, Nigam, MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982; 22:66–68.

Pascual, J, Leira, R, Lainez, J. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia*. 2003; 23:961–962.

Pascual, J, Rivas, M, Leira, R. testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand*. 2007; 115:81–83.

Penzien, D, Smitherman, T, Rains, J. Identifying psychiatric comorbidity in refractory migraine patients. In: Schulman E, Levin M, Lake A, Ill., Loder E, eds. *Refractory migraine. Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010:80–100.

Purdy, A. Diagnostic evaluation of chronic daily headache. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, Dodick D, eds. *Chronic Daily Headache For Clinicians*. London: BC Decker Inc.; 2005:13–20.

Rapoport, AM. Analgesic rebound headache. *Headache*. 1988; 28:662–665.

Schwarz, A, Farber, U, Glaeske, G. Daten zu analgetikakonsum und analgetikanephropathie in der bundesrepublik. *Öffentliches Gesundheitswesen*. 1985; 47:298–300.

Silberstein, SD, Lipton, RB, Goadsby, PJ. Headache in Clinical Practice. Oxford: Isis Medical Media, 1998; 11–28.

Silberstein, SD, Lipton, RB, Sliwinski, M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised criteria. *Neurology*. 1996; 47:871–875.

Silberstein, SD, Lipton, RB, Solomon, S, Mathew, NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache*. 1994; 34:1–7.

Silberstein, SD, Lipton, RB. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache and medication overuse. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. 7th ed. Oxford University Press, Oxford, 2001.:247–282.

Silberstein, SD, Lipton, RB. Chronic daily headache. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, eds. *Headache: blue books of practical neurology*. Butterworth-Heinemann: Newton; 1997:201–225.

Silberstein, SD. Chronic daily headache and tension-type headache. *Neurology*. 1993; 43:1644–1649.

Tepper, S, Tepper, D. Medication overuse headache in refractory migraine and its treatment. In: Schulman E, Levin M, Lake A, Ill., Loder E, eds. *Refractory migraine. Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010:136–159.

CAPÍTULO 19

Cefaleia em Salvas e Outras Cefaleias Trigeminoautonômicas

Maria Eduarda Nobre

De acordo com a classificação atual, as cefaleia são consideradas trigeminoautonômicas (TACs) nas condições exibidas na [Tabela 19.1](#).

Tabela 19.1

Condições para que as cefaleias sejam consideradas trigeminoautonômicas de acordo com a classificação atual

Cefaleia em salvas

Hemicrania paroxística

Cefaleia breve, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento (SUNCT)

Hemicrania contínua: clinicamente pode ser considerada, porém a classificação a inclui em outro grupo, sob o dígito 4

Vários aspectos serão revisados, principalmente as mudanças em determinados conceitos epidemiológicos e terapêuticos.

É importante enfatizar que a chave diagnóstica entre as TACs está na frequência e duração das crises e na resposta ao tratamento.

CEFALEIA EM SALVAS

Aspectos históricos

As primeiras descrições da cefaleia em salvas (CS) datam do século XVII, sendo a mais antiga de 1641, em que Nicolaes Tulp (1593-1674), médico-clínico e anatomista de Amsterdam, publicou uma série de casos clínicos com o título de *Observationes Medicae*. Em 1993, Isler publicou uma descrição feita por Gerard Van Swieten's em 1745, descoberta em 1992, escrita em latim, sob o título de van Switen's *Commentaria*. Foi a primeira a preencher os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleia (SIC) para CS episódica.

Os aspectos clínicos têm sido abordados na literatura desde a metade do século XIX, sob vários epônimos. O mais completo relato da síndrome foi apresentado em 1939, por Horton, Mclean e Craig, com a denominação de eritromelalgia cefálica e, em 1952, pelos mesmos autores, de cefaleia histamínica, cefaleia de Horton ou síndrome de Horton. Embora alguns autores discordem que Horton tenha sido o primeiro a descrever o quadro mais completo da CS, todos são concordes em que o autor,

após seus trabalhos, fez que o quadro clínico passasse a ser reconhecido e divulgado.

O termo *cluster headache* foi primeiramente usado por Kunkle *et al.*, em 1952, para destacar a forma típica de recorrência da dor. Em 1958, Friedman e Mikropoulos ampliaram o quadro clínico e legitimaram o termo *cluster headache*.

Na literatura nacional, por muito tempo, essa forma clínica de dor de cabeça foi conhecida como “cefaleia histamínica” ou “cefaleia de Horton”. O termo cefaleia “em salvas” se deve a Raffaelli (1979), logo se tornando a designação oficialmente aceita e recomendada pela Sociedade Brasileira de Cefaleia.

Aspectos epidemiológicos

A CS é considerada rara, quando em comparação com os outros tipos de dor primária, porém este conceito tem sido modificado ao longo dos anos. A prevalência varia de estudo para estudo, vinculada principalmente à metodologia utilizada ou à população analisada. Os valores variam entre 0,09% a 0,4%.

Um estudo avaliando 230 pacientes com CS trouxe à reflexão uma série de conceitos epidemiológicos já estabelecidos, sugerindo ser uma dor mais comum do que antes se conhecia, tendo sido pouco diagnosticada pela falta de familiaridade dos neurologistas com os critérios diagnósticos. Além disso, novas características clínicas têm sido observadas e descritas. Em 2003, Finkel dizia que ela acometia menos de 1% da população, contudo é opinião da maioria dos autores que a CS é responsável por 6% do total de casos de dor de cabeça.

Tabela 19.2

Descrições e denominações da cefaleia em salvas ao longo do tempo

1822 – Hutchinson – Neuralgia espasmódica
1840 – Romberg – Quadro sugestivo sem denominação
1867 – Mollendorff – Enxaqueca vermelha
1878 – Eulenburg – Hemicrania angioparalítica
1910 – Sluder – Neuralgia esfenopalatina ou síndrome de Sluder
1913 – Bing – Eritroprosopalgia ou síndrome de Bing
1925 – Vallery-Radot e Blamoutier – Síndrome de vasodilatação hemicefálica de origem simpática
1926 – Harris – Neuralgia migranosa periódica
1927 – Sluder – Enxaqueca associada a fenômenos simpáticos
1928 – Glasser – Neuralgia atípica
1930 – Charlin – Síndrome do nervo nasociliar
1932 – Vail – Neuralgia vidiana
1935 – Brickner e Railey – Faciocefalalgia vegetativa ou autônoma
1936 – Harris – Neuralgia ciliar
1939 – Horton, Mclean e Craig – Eritromelalgia cefálica
1947 – Gardner – Neuralgia petrosa superficial
1947 – Gardner, Stowell e Dutlinger – Neuralgia do grande nervo petroso superficial ou petrosa superficial
1952 – Horton, Mclean e Craig/Kunkle/Symonds – Cefaleia histamínica, cefaleia de Horton ou síndrome de Horton
1958 – Friedman e Mikropoulos – <i>Cluster headache</i>
1965 – Heyck – Síndrome cefalálgica de Bing

Por razões ainda desconhecidas, a CS é mais comum em homens. Esta peculiaridade é indubitável, porém a proporção mais fidedigna da relação homem/mulher ainda é questionável. O estudo epidemiológico mais completo, avaliando 230 pacientes, demonstrou uma relação de 2,5:1, a qual acredita-se ser a mais provável.

Algumas características da CS na mulher têm sido mais bem observadas devido ao maior número de casos diagnosticados nos últimos anos. Ao contrário da migrânea, observou-se que não houve predileção para início das salvas no período menstrual ou pré-menstrual. Também não houve mudança nas características da dor com uso de contraceptivo oral durante a menopausa ou após reposição hormonal. Somente 5% apresentaram dor no período da gravidez, sugerindo algum mecanismo protetor. A idade de início nas mulheres se assemelha à idade de início nos homens, sem relação com a puberdade, porém alguns estudos sugerem picos de incidência de início na mulher na segunda e quinta décadas, enquanto, nos homens, o pico parece ser na terceira década.

A incidência de tabagismo e alcoolismo é grande, geralmente com alto consumo dos dois, mesmo em avaliações no sexo feminino.

Quadro clínico

A primeira classificação das cefaleias, publicada em 1962, já incluía a CS e relatava características clínicas como unilateralidade, fenômenos autonômicos e ritmicidade. A classificação seguinte e os critérios diagnósticos estabelecidos para as cefaleias foram apresentados em setembro de 1987, vigorando por vários anos. Foi recebida imediatamente pela comunidade científica sendo a base para a seriedade de muitas publicações. Modificações foram sugeridas ao longo dos últimos anos e vários estudos anteriores demonstravam a ausência de aspectos da dor na classificação. A atual classificação foi divulgada em Roma, no Congresso Internacional de Cefaleia, em 2003. É imperativo que a comunidade médica use os mesmos critérios para diagnóstico, promovendo uma unidade na abordagem.

A CS é caracterizada por crises de dor forte ou muito forte unilateral, orbitária, supraorbitária e/ou temporal, durando de 15 a 180 minutos, acompanhada por pelo menos um sinal ou sintoma autonômico ipsilateral: hiperemia conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, edema palpebral, sudorese facial, miose e ptose. Advém sensação de inquietude ou agitação, e as crises podem ocorrer até oito vezes ao dia.

Cerca de 10% a 15% dos pacientes têm sintomas crônicos sem remissões. Para ser caracterizada CS crônica, a dor deve ocorrer por pelo menos 1 ano, sem remissão ou com remissões menores que 1 mês.

O lacrimejamento é o sinal autonômico mais freqüente, seguido por hiperemia conjuntival e congestão nasal. Há também relatos de náusea, fotofobia, fonofobia e osmofobia durante a crise. A náusea e os vômitos são mais frequentes nas mulheres com CS (46,9% *versus* 17,4%), enquanto a fotofobia, a fonofobia e a osmofobia se manifestam proporcionalmente em homens e mulheres. A agitação e a inquietude durante a crise foi relatada por 93% dos pacientes e não houve exacerbação da dor pelos movimentos, importante fato no diagnóstico diferencial. Os sintomas de aura em associação à crise de CS têm sido descritos em aproximadamente 6% dos pacientes.

Alguns fatores são considerados deflagradores da crise, como álcool, medicamentos vasodilatadores, histamina, sono, alterações comportamentais, aumento das atividades física, mental ou

emocional. As alterações emocionais parecem influenciar principalmente os casos crônicos.

Fenômenos sensoriais, como fotofobia, fonofobia e osmofobia, além da possível presença de náuseas e vômitos, são descritos em vários estudos. Segundo van Vliet *et al.* (2003), este é um dos principais motivos para o erro diagnóstico pelo não especialista, muitas vezes confundindo-a com a migrânea. Um relato frequente é a ausência de exacerbação da dor com esforço físico, ajudando no diagnóstico diferencial.

Fisiopatogenia

Hipóteses têm sido sugeridas por vários autores ao longo dos tempos, principalmente concentrando a gênese da dor em dois mecanismos principais: central e periférico. A dor que, por anos, foi conhecida como uma desordem vascular, a partir de 1999, obteve um progresso considerável no seu entendimento fisiopatológico, apesar de ainda não estar totalmente elucidada. A teoria vascular tem sido substituída pela neurovascular, com vários componentes interligados.

Apesar de muitos avanços, muitas dúvidas ainda persistem, e os estudos ainda não são capazes de explicar completamente o quadro clínico. Uma hipótese completa deveria englobar as três principais características da dor: distribuição trigeminal, disfunções autonômicas e ritmicidade circadiana das crises.

A ritmicidade levou a vários estudos para comprovar a participação do hipotálamo, principalmente do relógio biológico: o núcleo supraquiasmático, constituído de dois pequenos grupos de células localizados no hipotálamo anterior, dorsalmente ao quiasma óptico. Além da ritmicidade, o envolvimento hipotalâmico começou a ser sugerido principalmente pelas várias alterações hormonais detectadas nestes pacientes e pela resposta ao tratamento com lítio.

Em 1999, a ativação hipotalâmica durante os ataques foi observada por meio da tomografia por emissão de pósitrons (PET), somente nos pacientes em crise. O exame foi realizado em nove pacientes com CS episódica, fora da salva e oito pacientes com CS crônica, que foram induzidos ao ataque.

Uma disfunção hipotalâmica resultaria em alterações do sistema nervoso autônomo. Especificamente, é sugerido que, durante a salva, a atividade dos quimiorreceptores estaria alterada por inibição central do tônus vasomotor simpático e estimulação parassimpática. A miose e a ptose seriam causadas pela hipofunção simpática, enquanto o lacrimejamento, a hiperemia conjuntival e a obstrução nasal, por uma hiperatividade parassimpática. A liberação de neuropeptídeos seria responsável pela vasodilatação e o caráter pulsátil da dor. Estes achados justificariam a classificação da CS como um distúrbio neurovascular.

Tratamento

O tratamento da CS tem várias abordagens e se inicia pela conscientização do paciente em relação à doença e sua forma de manifestação. Caso a dor seja episódica, o paciente deverá registrar os períodos de dor e de intervalo, tentando, desta forma, mapear sua forma pessoal de apresentação. Muitas vezes, quando a ritmicidade se mantém regular, o paciente se prepara para iniciar o tratamento, evitando que a dor o pegue de surpresa.

O tratamento consiste na prevenção das crises e no abortamento da crise, quando instalada. O tratamento preventivo deverá ser iniciado tão logo comece a salva e deverá estender-se pelo período em que o paciente não tenha mais manifestação alguma da dor, nem mesmo a sensação de sua presença. Na prática clínica, é muito comum o paciente referir ausência de dor no tratamento, porém por vezes apresentando a sensação de que a dor estaria presente caso não estivesse fazendo uso da

medicação. Quando a salva acaba, esta sensação desaparece e a medicação pode ser descontinuada lentamente.

O tratamento da crise visa a sua interrupção de forma rápida e eficaz. Deverá ser iniciado nos primeiros minutos da dor.

Opções mais eficazes para tratamento

Preventivo

Verapamil

Mais eficaz na CS episódica, é a droga de escolha nestes casos, sendo um bloqueador dos canais de cálcio da classe fenil-alquilamina. Parece que age no bloqueio da liberação de serotonina plaquetária e promove uma interferência na inflamação neurovascular.

Os efeitos colaterais mais comuns são a constipação intestinal e o edema. Possui ação cardiodepressora, podendo gerar bradicardia e bloqueio atrioventricular (BAV) de todos os graus. O verapamil nunca deve ser usado associado a betabloqueador. Deve-se ter atenção aos distúrbios de condução preexistentes, insuficiência cardíaca e uso de digitálicos. Em pacientes que irão fazer uso desta medicação, deve-se solicitar um eletrocardiograma (ECG) e um ecocardiograma antes do início do uso, para evitar e acompanhar possíveis efeitos adversos cardiológicos.

A dose recomendada é de 240 a 1.200 mg ao dia, divididos em três tomadas. Deve-se iniciar com dose baixa e progressivamente aumentar caso a dor não cesse. A dose ideal é a que tem controle absoluto da dor sem efeitos colaterais importantes.

Metisergida

Principalmente indicada a casos de CS episódica pelas contraindicações de longo tempo de uso, é um alcaloide semissintético da ergotamina com estrutura semelhante à da metilergonovina. Age como antagonista 5 HT₂, sendo um potente vasoconstritor.

Pode causar ganho de peso e edema periférico. Menos frequentemente pode haver náuseas, vômitos, desconforto abdominal, câimbra, insônia, confusão mental, angina, constrição de vasos maiores e fibrose vascular mesentérica. As fibroses serosas e valvares são raras e parecem ser idiossincrásicas.

A dose recomendada é de 2 a 6 mg/dia, em três tomadas. Iniciar com dose baixa e aumentar lenta e progressivamente, se necessário.

Há vários mitos em relação à metisergida e muitos temem usá-la. Na realidade, é uma droga segura, se for utilizada da forma adequada. Para evitar os efeitos adversos, deve-se utilizar a menor dose terapêutica possível e não manter o uso por mais de 5 meses. Caso seja necessário prolongar o tratamento, deve-se interromper a medicação por 1 mês e retornar. Nestes casos, realizar sempre exames periódicos para reações fibróticas, incluindo raios X de tórax, ecocardiograma e tomografia computadorizada de abdome.

O uso em conjunto com outros alcaloides do ergot, bloqueadores beta-adrenérgicos, dopamina, eritromicina ou troleandomicina, pode aumentar o risco de espasmo ou oclusão arterial.

Tabela 19.3**Opções terapêuticas para tratamento da CS**

Tratamento preventivo	Verapamil Metisergida Lítio Divalproato de sódio Topiramato Gabapentina Melatonina Baclofeno Naratriptana Eletriptana Tizanidina Pizotifeno
Tratamento preventivo transicional	Corticoide Ergotamina Capsaicina tópica Civamide Clonidina Bloqueio anestésico do nervo occipital maior
Tratamento da crise	Oxigênio Sumatriptana Di-hidroergotamina intranasal Lidocaína solução a 4% intranasal Hidrocloreto de cocaína a 5% Zolmitriptana Rizatriptana Olanzapina Octreotida Butorfanol intranasal

Lítio

Mais eficaz em casos de CS crônica, o lítio é um metal alcalino encontrado com relativa abundância na natureza. Parece atenuar a neurotransmissão dopaminérgica, diminuindo a taxa de renovação da dopamina pela facilitação da transmissão de ácido gama-aminobutírico (GABA). Por diferentes mecanismos que incluem o aumento de captação do precursor da serotonina, o aminoácido triptofano e a diminuição da atividade de receptores serotoninérgicos pré-sinápticos inibitórios, o lítio aumenta a liberação de serotonina, particularmente no hipocampo. Por um mecanismo denominado sistema de segundo mensageiro, o lítio inibe o aumento da adenilato ciclase, produzida em determinados neurotransmissores, levando à diminuição do monofosfato de adenosina cíclico (AMP-c). Embora essa relação ainda seja especulativa, a diminuição de AMP-c parece ser responsável por alguns efeitos adversos da droga. Outro sistema de segundo mensageiro afetado pelo lítio é o que envolve o metabolismo do fosfoinositol. O lítio inibe a hidrólise dessa substância, com consequente diminuição da concentração cerebral de inositol. Assim, o lítio interfere no sistema do fosfatidilinositol por atenuar a mediação, por meio das proteínas G, da transmissão de sinal gerado a partir do receptor.

A dose recomendada é de 300 a 900 mg/dia, em duas a três tomadas. Há necessidade de monitoramento de seu nível sérico.

É apresentado sob a forma de carbonato de lítio e tem uma meia-vida de 14 a 30 horas, sendo administrado por via oral. Os efeitos colaterais são poliúria, polidipsia, ganho de peso, dificuldade de

concentração e memória, tremor, sedação, problemas de coordenação, distúrbios gastrointestinais, perda de cabelos, leucocitose benigna, acne e edema. Também foram relatadas alterações eletrocardiográficas e hipotireoidismo.

Pacientes com nível plasmático acima de 1,5 mEq/l podem apresentar sinais de intoxicação. Níveis acima de 2,5 mEq/l podem produzir convulsões, coma e, por fim, a morte.

Devem-se avaliar as interações medicamentosas com determinados anti-inflamatórios e diuréticos.

Neuromoduladores

Divalproato de sódio

O divalproato tem-se mostrado eficaz tanto nos casos episódicos, como nos crônicos. Os efeitos colaterais iniciais mais comuns são náusea e/ou vômito, mas desaparece com a continuidade do tratamento. Outros efeitos colaterais são tremor, aumento de peso, astenia e perda de cabelos. Hepatite e outras desordens hepáticas são contraindicações para seu uso. Controle trimestral das enzimas hepáticas é medida prudente quando se usa divalproato. A dose recomendada é de 500 a 2.000 mg/dia.

Topiramato

O topiramato é um monossacarídeo derivado da D-frutose que apresenta uma substituição com sulfamato. O mecanismo de ação do topiramato na CS é desconhecido. Pode ser efetivo em casos episódicos e crônicos. Os efeitos colaterais mais comuns são disfunção cognitiva, parestesias, sedação, enjoos, fadiga, perda de peso, diarreia e urolitíase. Deve-se iniciar com dose mínima, aumentando progressivamente a cada semana até se chegar à dose ideal. Com isso, os efeitos colaterais são minimizados.

A dose recomendada é de 75 a 200 mg/dia em duas tomadas.

Gabapentina

A gabapentina mostrou-se eficaz na profilaxia da CS episódica e crônica. A dose usada no estudo foi de 900 mg/dia. Parece ser o neuromodulador mais eficaz na CS.

Melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio secretado pela glândula pineal e age como um regulador dos ritmos biológicos (ou ritmos circadianos), dos quais o mais conhecido é o sono-vigília. A luz é o principal regulador de sua secreção, que chega à glândula pineal pela retina, seguindo uma via nervosa hipotalâmica. Houve resultados positivos nas formas episódica e crônica. Pode ser usado como monoterapia ou associado a outro medicamento, principalmente nos casos crônicos. A dose recomendada é de 10 mg ao dia. O efeito máximo é atingido progressivamente após 4 ou 5 dias, por isso a substituição pela melatonina deve ser realizada de forma progressiva e gradual.

Preventivo transicional ou temporário

Utilizado para a obtenção de alívio rápido das crises enquanto o medicamento preventivo é iniciado simultaneamente. Pode ser utilizado por alguns dias ou semanas e posteriormente descontinuado.

Naratriptana

Agonista seletivo dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B}, 1D, 1F, é indicado na profilaxia temporária, principalmente em casos episódios ou de exacerbação das crises em casos crônicos, na tentativa de

minimizar a frequência. Não deve ser usado em longo prazo. A naratriptana é diferente das outras triptanas por sua meia-vida longa e boa biodisponibilidade oral. Isto confere longa duração do efeito (até 24 horas), possibilitando sua indicação na profilaxia temporária. É usada na dose de 2,5 mg de 12/12 h por 7 dias. Lembrar que durante esse período a sumatriptana não deve ser usada para a crise.

Corticoide

Prednisona, dexametasona ou metilprednisolona, no início do tratamento preventivo, visando uma melhora rápida das crises. O mecanismo de ação é ainda desconhecido. Parece que há atuação na inflamação neurogênica perivascular. Outros mecanismos sugeridos incluem a atuação no eixo hipotálamo-hipofisário e uma interferência no sistema opioide endógeno. A mais utilizada é a prednisona, sendo a dose recomendada de 60 mg/dia, dose única pela manhã, por 6 a 10 dias, em retirada decrescente da dose. A metilprednisolona parece ter efeito superior ao da prednisona oral em alguns estudos e é usada na forma endovenosa na dose de 250 mg em *bólus*, 3 dias consecutivos.

Bloqueio anestésico do nervo occipital maior

É um procedimento sem efeitos adversos que responde de forma transitória. Pode ser indicado no início da salva, juntamente com a introdução de uma medicação preventiva.

Abortivo

As estratégias de tratamento da crise visam o rápido alívio da dor. Por se tratar de uma crise de curta duração, são utilizadas vias de rápida absorção, incluindo as vias intranasal, subcutânea e venosa. Para comodidade do paciente, a via intranasal é a mais indicada.

O tratamento abortivo de escolha é a inalação de oxigênio, sumatriptana ou a combinação de ambos.

Oxigênio

É preconizado o uso de oxigênio úmido a 100% sob máscara, 7 a 8 l/min por 20 minutos. Deve ser inalado por meio de máscara facial, na posição sentada, com o tronco levemente fletido para frente e os cotovelos apoiados sobre as coxas.

Sumatriptana

A sumatriptana foi a primeira das triptanas a ser introduzida no mercado. É um agonista seletivo dos receptores serotoninérgicos 5HT_{1B-1D}, e considerada o medicamento de escolha na crise de CS, tendo rápido início de ação e grande eficácia no abortamento da crise.

Está contraindicada para cardiopatia isquêmica, antecedente de infarto do miocárdio, angina de Prinzmetal, hipertensão grave controlada, insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave e uso concomitante com medicamentos que contenham ergotamina. A forma injetável pode associar-se a vários efeitos colaterais, incluindo desconforto no peito, peso no peito e na garganta, parestesias em cabeça, pescoço e extremidades, ansiedade e leve dificuldade respiratória.

Tratamento cirúrgico

Indicado para casos de total resistência às medidas terapêuticas medicamentosas. É necessária uma avaliação psicológica e de personalidade antes de ser indicada a cirurgia. Várias técnicas já foram estudadas, entre elas a descompressão cirúrgica do nervo trigêmeo, a secção trigeminal, a rizotomia retrogasseriana percutânea com radiofrequência e, desde 2000, a estimulação hipotalâmica tem sido

alvo dos estudos e parece haver melhora significativa em 60% dos pacientes refratários.

Hemicrania Paroxística

A hemicrania paroxística foi descrita pela primeira vez em 1974, por Sjaastad e Dale, na sua forma crônica. Em 1987, Kudrow relatou formas episódicas desta cefaleia, sugerindo que remissões cíclicas na hemicrania paroxística poderiam ser consideradas.

De acordo com a atual classificação, os critérios diagnósticos são os mesmos para as formas episódica e crônica, porém a diferenciação se dá pela presença de remissão. A forma crônica parece ser mais prevalente nas mulheres, na razão de 3:1,6, e a forma episódica não apresenta predominância de sexo.

A hemicrania paroxística caracteriza-se por uma intensa dor de severidade excruciante, pulsátil, em pontadas ou em queimação, localizada na região fronto-orbital, estritamente unilateral, durando de 2 a 30 minutos, ocorrendo 1 a 40 vezes ao dia (média de 10 ao dia) e sem predominância noturna. Ocorrem sinais autonômicos cranianos (pelo menos um). O diagnóstico deve ser feito com as TACs e com as cefaleias secundárias, que, neste caso, podem ter um comportamento bem semelhante. Outros diagnósticos podem ser lembrados, como neuralgia trigeminal (cujo diagnóstico diferencial mais próximo e às vezes desafiador é a síndrome da cefaleia breve, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento [SUNCT]) e as migrâneas.

O tratamento mais indicado é indometacina, com resposta absoluta. Outros estudos referem verapamil, acetazolamida, piroxicam, ácido acetilsalicílico (AAS), naproxeno sódico, inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e até mesmo a sumatriptana injetável, o que pode dificultar o seu diagnóstico caso as características clínicas dos episódios de dor não tenham sido bem detalhados. Com base na absoluta resposta à indometacina, a droga pode ser empregada como teste terapêutico.

Cefaleia breve, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento (SUNCT)

Descrita por Sjaastad, em 1974, é caracterizada por crises de dor unilateral, de curta duração, durando de 5 a 250 segundos, em média 60. Podem ocorrer três a 200 ataques por dia, geralmente em torno de 59, sendo mais comum em homens. A hiperemia conjuntival, o lacrimejamento e a rinorreia são as alterações autonômicas mais comuns. Para se atribuir o diagnóstico são necessárias pelo menos 20 crises preenchendo os critérios da classificação atual.

Foram identificados três tipos de crise:

- Em fisgada – média de duração de 58 s (1-600 s).
- Em sequência de fisgadas – média de duração de 396 s (10-1.200 s).
- Em “dente de serra” – média de duração de 1.160 s (5-12.000 s).

Alguns pacientes referem fatores precipitantes, como certos movimentos do pescoço ou pontos-gatilho.

A literatura sugere que os quadros que mais comumente mimetizam SUNCT são causados por lesões na fossa posterior ou envolvendo a hipófise.

SUNCT, como é denominada na literatura internacional, faz parte da classificação de 2004 sob o dígito 3.3. A atual classificação para SUNCT tem alguns problemas: o nome implica que todos os pacientes devam ter tanto hiperemia conjuntival quanto lacrimejamento, o que não é, invariavelmente, a experiência clínica do subcomitê. Com isso, é possível que SUNCT seja um subtipo de uma forma mais ampla, denominada SUNA no apêndice. Esta proposta requer validação.

É referida como refratária a qualquer tratamento, inclusive à indometacina. Porém há casos de melhora com neuromoduladores, e entre eles a lamotrigina parece ser a mais eficaz.

Hemicrania contínua

A hemicrania contínua (HC) foi descrita oficialmente em 1984 por Sjaastad e Spierings. Na classificação atual, foi inserida sob o dígito 4 – “Outras cefaleias primárias”, por serem os aspectos autonômicos menos pronunciados.

É estritamente unilateral, apesar de casos relatados de acometimento bilateral ou alternante. A intensidade é geralmente moderada, podendo ser intensa em casos esporádicos.

A presença de fenômenos autonômicos está mais associada ao momento de forte intensidade da dor.

É mais comum no sexo feminino, na proporção de 2,8:1.

Apresenta resposta absoluta à indometacina e casos não responsivos não podem ser diagnosticados como HC, segundo os autores que a descreveram. Outros medicamentos se mostraram eficazes em casos isolados, entre eles: di-hidroergotamina, metisergida, corticosteroides, lamotrigina, gabapentina, topiramato e os inibidores da COX-2. O bloqueio do nervo occipital também apresentou bons resultados.

CONCLUSÃO

O diagnóstico das cefaleias trigeminoautonômicas é baseado principalmente na análise detalhada da crise.

A frequência e a duração de cada crise devem ser analisadas com muita cautela, porque os detalhes são fundamentais. O diário deve ser adaptado para esses casos e cada crise deve ser anotada. Por meio dos dados corretos de frequência e duração podemos rapidamente iniciar nosso raciocínio diagnóstico. A crise de cefaleia em salvas geralmente dura em torno de 40 minutos e geralmente ocorrem de uma a três crises ao dia. A crise da hemicrania paroxística dura em média 10 a 15 minutos e ocorrem em torno de 10 crises ao dia. Na SUNCT, uma dor bem mais rápida e mais frequente, geralmente a crise dura 1 a 2 minutos e acontecem 50 crises ao dia.

Muitas vezes o diagnóstico se torna bem complicado. Nestes casos, o tratamento pode nos ajudar e podemos fazer o teste da indometacina. No geral, a hemicrania paroxística apresenta resposta imediata, enquanto a cefaleia em salvas e a SUNCT não apresentam resultado. O oxigênio na crise também pode colaborar para o diagnóstico diferencial, já que somente a cefaleia em salvas responde.

Na primeira avaliação diagnóstica devemos sempre afastar quadros secundários, e os autores chamam a atenção para a propensão à manifestação fenotípica das TACs nas doenças hipofisárias, sugerindo investigação com especial enfoque na hipófise.

REFERÊNCIAS

Bahra, A, Goadsby, PJ. Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand.* 2004; 109:175–179.

Fischera, M, Marziniak, M, Gralow, I, Evers, S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia.* 2008; 614–618.

Fontaine, D, et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain.* 2010; 133:1214–1223.

Goadsby, PJ, Bartsch, T, Dodick, D. Occipital Nerve Stimulation for Headache: Mechanisms and Efficacy. *Headache.* 2008; 48:313–318.

Goadsby, PJ, Cittadini, E, Burns, B, Cohen, AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments. *Current Opinion in Neurology*. 2008; 21:323–330.

Halker, R, Vargas, B, Dodick, DW. Cluster headache: diagnosis and treatment. *Semin Neurol*. 2010; 30:175–185.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004; 24(suppl 1):1–151.

Leone, M, Proietti, AC, Franzini, A, Broggi, G, Cortelli, P, Montagna, P, et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia*. 2008; 28:789–797.

Nobre, ME. Cefaleia em salvas, 2^a ed. revisada e ampliada. São Paulo: Lemos Editorial, 2006.

Nobre, ME, Filho, PMF, Dominini, M. Cluster associated with sleep apnoea. *Cephalalgia*. 2003; 23:276–279.

Nobre, ME, Leal, AJ, Filho, PFM. Investigation into sleep disturbance of patients suffering from cluster headache. *Cephalalgia*. 2005; 25(7):488–492.

Pascual, J, L'Ainez, MJA, Dodick, D, Hering-Hanit, R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache*. 2007; 47:81–89.

Peres, MFP, Stiles, MA, Siow, HC, Rozen, TD, Young, WB, Silberstein, SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia*. 2002; 22:520–522.

Schürks, M, Kurth, T, Jesus, J, Jonjic, M, Roskopf, D, Diener, HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache*. 2006; 46:1246–1254.

CAPÍTULO 20

Outras Cefaleias

Elder Machado Sarmiento, Cláudio Manoel Brito e Pedro Ferreira Moreira Filho

Neste capítulo discutiremos o grupo 4 da parte 1 da Classificação Internacional das Cefaleias na sua segunda edição, que compreende as cefaleias primárias denominado **outras cefaleias**. Este grupo é constituído por cefaleias heterogêneas de patogênese pouco compreendida. Seu tratamento, na maioria dos casos, é sugerido com base em relatos isolados e ensaios clínicos não controlados.

Estas cefaléias são frequentemente diagnosticadas e tratadas inapropriadamente. Embora incluídas no grupo das cefaleias primárias, todas estas desordens listadas podem representar uma cefaleia secundária. Assim, o diagnóstico de cefaleia primária somente deve ser estabelecido após cuidadosa avaliação clínica e mediante exames complementares.

Algumas destas condições, senão a maioria, respondem drasticamente à indometacina. No caso da hemicrania contínua, por exemplo, tal resposta é tão marcante, que constitui um critério diagnóstico.

A seguir descreveremos as principais cefaleias deste grupo, assim como sua abordagem e seu tratamento ([Quadro 20.1](#)).

Quadro 20.1 Outras cefaleias

- 4. Outras cefaleias primárias
 - 4.1. Cefaleia primária em facada
 - 4.2. Cefaleia primária da tosse
 - 4.3. Cefaleia primária do esforço físico
 - 4.4. Cefaleia primária associada à atividade sexual
 - 4.5. Cefaleia hipónica
 - 4.6. Cefaleia em trovoada primária
 - 4.7. Hemicrania contínua
 - 4.8. Cefaleia persistente e diária desde o início (CPDI)

CEFALEIA PRIMÁRIA EM FACADA

São dores de rápida duração (3 segundos ou menos), sendo relatadas como pontadas que podem ocorrer em diferentes áreas do crânio, geralmente na área anterior, região inervada pelo ramo V1 do nervo trigêmeo. Primeiramente descrita por Lansche, em 1964, é mais vivenciada por pacientes que sofrem de migrânea (40%) ou cefaleia em salvas (30%), nestes casos ocorrendo ipsilateralmente ao lado da dor. Terminologias já utilizadas: cefaleia do furador de gelo (*ice pick headache*), cefaleia das pontadas e sobressaltos (*jab and jolts syndrome*), oftalmodinia periódica e cefaleia idiopática em pontadas.

Normalmente se inicia na vida adulta (12 a 70 anos), com média de idade de aproximadamente 47

anos. Estudos populacionais estimam uma prevalência ao longo da vida entre 1% e 2 %. Os critérios diagnósticos estão listados no [Quadro 20.2](#)

Quadro 20.2 Critérios diagnósticos da cefaleia em pontada primária

- A Dor cefálica ocorrendo com uma pontada única ou como uma série de pontadas e preenchendo os critérios B e D
- B Sentida exclusiva ou predominantemente na distribuição da primeira divisão do nervo trigêmeo (órbita, têmpora ou região parietal)
- C As pontadas têm duração de até alguns segundos e recorrem com frequência irregular que varia de uma a várias vezes ao dia
- D Ausência de sintomas acompanhantes
- E Não atribuída a outro transtorno

A fisiopatologia da cefaleia em pontadas é desconhecida, e o diagnóstico diferencial é feito com outras cefaleias de curta duração. É diferenciada da cefaleia breve, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento (SUNCT) pela ausência de sinais autonômicos e da neuralgia do trigêmeo, pela ausência de pontos gatilhos e porque a primeira divisão do trigêmeo, nestes pacientes, é afetada em menos de 5% dos casos. Causas secundárias relatadas são: tumores (meningiomas, tumores hipofisários etc.), arterite temporal, acidente vascular cerebral, trauma craniano e/ou ocular, herpes-zoster e, possivelmente, glaucoma.

Como é uma cefaleia de curta duração, o tratamento agudo é impraticável e foram relatadas respostas consistentes com o uso de indometacina 50 mg 3 vezes ao dia. Em casos associados a migrânea, o tratamento profilático desta pode levar à melhora da cefaleia em pontadas.

CEFALEIA PRIMARIA DA TOSSE

É uma cefaleia de duração entre 1 segundo e 30 minutos desencadeada por tosse ou esforço abdominal, podendo ser desencadeada também por espirros. A prevalência ao longo da vida é em torno de 1% da população. Afeta homens com mais de 40 anos de idade, ficando a média em torno de 67 anos. Termos previamente utilizados: cefaleia benigna da tosse e cefaleia da manobra de Valsalva. Os critérios diagnósticos estão listados no [Quadro 20.3](#)

Quadro 20.3 Critérios diagnósticos da cefaleia primária da tosse

- A Cefaleia preenchendo os critérios B e C
- B Início súbito, com duração entre 1 segundo e 30 minutos
- C Precipitada por e ocorrendo somente em associação a tosse, manobra de Valsalva ou contração da musculatura abdominal
- D Não atribuída a outro transtorno

A dor é usualmente descrita como aguda, bilateral, de moderada a severa intensidade, ocorrendo

predominantemente no vértex frontal, occipital ou região temporal. De etiologia desconhecida, é sugerido que esta cefaleia pode ser o resultado de súbito aumento da pressão venosa intracraniana, com subsequente tração de estruturas sensitivas localizadas abaixo da tonsilas cerebelares ou hipersensibilidade dos receptores de pressão dos vasos venosos.

As formas secundárias ocorrem em quase metade dos casos e devem ser pensadas em pacientes jovens, quando é unilateral, tem duração maior que 30 minutos ou está associada a outros sintomas neurológicos. Esta forma é associada a malformação de Chiari, tumores intracranianos malignos e benignos (meningioma/neuroma do acústico), aneurismas intracranianos e doenças carótídeas ou vertebrobasilares. Neuroimagem é essencial neste tipo de cefaleia, sendo importante a avaliação da junção crâniovertebral.

A indometacina é o tratamento de escolha (50 mg três vezes ao dia). Existem relatos de formas sintomáticas que responderam a esta substância. Foram descritas respostas satisfatórias com naproxeno, acetazolamida, metisergida, ergotamina, propranolol e topiramato. Punção lombar com retirada de 40 ml de liquor também já foi relatada como eficaz.

CEFALEIA PRIMÁRIA DO ESFORÇO FÍSICO

É uma cefaleia de início súbito, bilateral e pulsátil, podendo ser de longa duração (5 minutos a 48 horas). É frequentemente acompanhada de náuseas, vômitos, foto e fonofobia. Pode ser desencadeada por uma variedade de exercícios físicos, como halterofilismo, natação, futebol etc., ocorrendo predominantemente em climas úmidos e/ou altitudes elevadas. Alta temperatura, hipoglicemia, ingestão de cafeína e bebidas alcoólicas também já foram descritas como fatores predisponentes. Termo previamente utilizado: cefaleia benigna do esforço.

Os critérios diagnósticos são apresentados no [Quadro 20.4](#).

Quadro 20.4 Critérios diagnósticos da cefaleia primária do esforço físico

A Cefaleia preenchendo os critérios B e C

B Duração entre 5 minutos e 48 horas

C Desencadeada por e ocorrendo somente durante ou após exercício físico

D Não atribuída a outro distúrbio

A prevalência na população geral é de aproximadamente 10%, ocorrendo mais em homens e na idade jovem e sendo o pico da idade em torno de 24 anos. Os pacientes frequentemente possuem história pessoal ou familiar de migrânea.

A fisiopatologia é desconhecida, mas é sugerido que dilatação venosa ou arterial durante exercício físico, especialmente em ambientes quentes, poderia levar à liberação de peptídeos vasoativos, que levariam a uma inflamação neurogênica.

As formas secundárias apresentam-se em idade mais tardia, em comparação com a forma primária, e sua duração é maior (de 24 horas a semanas). Em casos de hemorragia subaracnóidea a cefaleia é associada a alterações no exame físico, como, por exemplo, meningismo. Outras causas secundárias incluem malformação de Chiari, hematoma subdural, neoplasma (primário e metastático) e platibasia. Na primeira apresentação é essencial afastar hemorragia subaracnóidea ou dissecação arterial.

Betabloqueadores se mostraram eficazes neste tipo de cefaleia, mas podem interferir nos exercícios físicos. Indometacina, naproxeno e ergotamina também foram descritos como eficazes quando usados antes dos exercícios. Nem sempre o tratamento é feito com drogas; pacientes com as formas leves podem se beneficiar com aumento gradativo do esforço nos exercícios, evitando também praticá-los em grandes alturas ou ambientes quentes.

CEFALEIA PRIMARIA ASSOCIADA À ATIVIDADE SEXUAL

É uma cefaleia desencadeada por atividade sexual, começando geralmente com uma dor bilateral em peso, enquanto a excitação sexual aumenta, e subitamente tornando-se intensa no orgasmo, na ausência de qualquer lesão intracraniana. A prevalência ao longo da vida tem sido reportada em aproximadamente 1% da população. Afeta mais homens que mulheres. Termos previamente utilizados: cefaleia benigna da atividade sexual, cefaleia coital, cefaleia vascular benigna da atividade sexual, cefaleia sexual.

A forma pré-orgástica ocorre em aproximadamente 20% dos casos e se assemelha à cefaleia do tipo tensional. É bilateral e aumenta conforme a excitação sexual se eleva, podendo ser aliviada ou prevenida por relaxamento muscular deliberado. A forma orgástica é mais comum (75%), sendo estimado que 50% destes pacientes sofrem de migrânea. Esta forma se inicia abruptamente, no momento do orgasmo, e pode ser causada por um aumento na pressão sanguínea. A dor é excruciante, mais frequentemente descrita como explosiva, e pode ser frontal, occipital ou generalizada. É extremamente importante, nestes casos, afastar hemorragia subaracnóidea e dissecação arterial. É também necessária avaliação por imagem da fossa posterior. Os critérios diagnósticos estão descritos no [Quadro 20.5](#).

Quadro 20.5 Critérios diagnósticos da cefaleia associada à atividade sexual

A Cefaleia associada à atividade sexual

1. Cefaleia pré-orgástica

- Dor em peso na cabeça e pescoço associada a sensação de contração da musculatura do pescoço e/ou mandíbula e preenchendo o critério B
- Ocorre durante atividade sexual e aumenta com a excitação sexual
- Não atribuída a outro transtorno

2. Cefaleia orgástica

- Cefaleia súbita e intensa (“explosiva”), preenchendo o critério B
- Ocorre no orgasmo
- Não atribuída a outro transtorno

A fisiopatologia desta cefaleia é desconhecida. Alguns investigadores acreditam que a forma pré-orgástica é relacionada com a cefaleia do tipo tensional e a forma orgástica, associada à cefaleia do esforço físico. A forma essencialmente primária está relacionada com a migrânea.

Um terceiro tipo descrito é a variante postural, afetando aproximadamente 5% dos pacientes. Assemelha-se àquela que se segue a uma punção lombar e atualmente é classificada como cefaleia associada à hipotensão líquórica.

Indometacina 50-100 mg, naratriptana 2,5 mg ou ergotamina ingeridas 2 horas antes do ato sexual

se mostraram eficazes. Nas formas frequentes, o tratamento profilático com indometacina (25 mg duas vezes dia) ou betabloqueadores também se mostrou eficaz. Estes últimos podem interferir na atividade sexual.

CEFALEIA HÍPNICA

A cefaleia hipócnica é caracterizada por dor de cabeça em peso, que sempre acorda o paciente. É geralmente de fraca a moderada intensidade, podendo ser de forte intensidade em 20% dos casos. Manifesta-se apenas durante o sono, ocorre mais de 15 vezes ao mês e dura pelo menos 15 minutos após acordar o paciente. Inicia-se geralmente após os 50 anos de idade. Foi primeiramente descrita por Raskin, em 1988, e é mais prevalente em mulheres (65% dos casos). Sua ocorrência é rara, sendo diagnosticada em 0,07% a 0,1% dos casos atendidos em uma clínica especializada em cefaleia. Ocorre geralmente entre 1 e 3 horas da madrugada, tem início súbito, é bilateral e tem resolução espontânea entre 15 a 180 minutos. Fenômenos autonômicos, apesar de terem sido descritos neste tipo de cefaleia, são de ocorrência rara e ajudam na distinção com cefaleias trigeminoautônômicas, bem como a característica em peso e a fraca a moderada intensidade. Termos previamente utilizados: síndrome da cefaleia hipócnica e cefaleia do despertador. Os critérios diagnósticos estão descritos no [Quadro 20.6](#).

Quadro 20.6 Critérios diagnósticos da cefaleia hipócnica

- A Cefaleia em peso preenchendo os critérios de B a D
- B Aparece somente durante o sono e acorda o paciente
- C Presença de pelo menos duas das características a seguir:
 1. Ocorre mais de 15 vezes por mês
 2. Dura 15 minutos ou mais após acordar
 3. Ocorre pela primeira vez após os 50 anos de idade
- D Ausência de sinais autonômicos e presença de não mais do que um dos sintomas a seguir: náusea, fotofobia ou fonofobia
- E Não atribuída a outro transtorno

As formas secundárias foram relatadas associadas a meningioma da fossa posterior, acidente vascular cerebral isquêmico e hipotensão liquórica. Estudo de imagem é essencial nos pacientes que apresentam este tipo de cefaleia. O exato mecanismo fisiopatológico é desconhecido. Tem sido postulado que pode resultar de um distúrbio cronobiológico, desregulação da serotonina ou melatonina e/ou um distúrbio da fase REM do sono.

O tratamento deste tipo de cefaleia com lítio entre 300 e 600 mg antes de dormir tem-se mostrado eficaz. A cafeína também mostrou eficácia, porém pode interferir no sono. Já foi relatado o uso de flunarizina 5mg e melatonina e indometacina 25-75 mg com resultado semelhante.

CEFALEIA EM TROVOADA PRIMÁRIA

Nesta cefaleia, apesar de estar em um grupo de cefaleias primárias, alguns autores questionam a existência de uma forma estritamente primária, sendo necessária uma avaliação cuidadosa e extensa para afastar causas secundárias. Alguns pacientes possuem uma história prévia de migrânea e a relatam como a pior cefaleia de sua vida. A dor tem início abrupto e rapidamente aumenta em intensidade, atingindo o ponto máximo em 1 minuto. Normalmente a dor ocorre na região occipital, mas

pode ocorrer em qualquer parte do crânio. Termo previamente utilizado: cefaleia benigna em trovoada. Os critérios diagnósticos são apresentados no [Quadro 20.7](#).

Quadro 20.7 Critérios diagnósticos da cefaleia em trovoada primária

A Dor de cabeça de forte intensidade que preenche os critérios B e C

B Ambas as seguintes características:

1. Início súbito, atingindo a intensidade máxima em menos de 1 minuto
2. Duração de 1 hora a 10 dias

C Não ocorre regularmente ao longo das semanas ou meses subsequentes

D Não atribuída a outro transtorno

Já foram relatados como causas deste tipo de cefaleia: hemorragia intracerebral, trombose venosa cerebral, malformação vascular não rota (principalmente aneurisma), dissecação arterial (intra e extracraniana), angiite do sistema nervoso central (SNC), angiopatia benigna e reversível do SNC, apoplexia hipofisária, cisto colóide do terceiro ventrículo, hipotensão líquórica e sinusite aguda.

A cefaleia pode ocorrer dentro da primeira semana. De acordo com a segunda Classificação das Cefaleias, para diagnóstico da forma primária é necessário exame de imagem (incluindo angiorressonância cerebral) e de liquor normais. Em alguns casos é necessária angiografia dos quatro vasos para afastar malformação arteriovenosa ou aneurisma intracraniano não roto. Alguns pacientes apresentam evidência angiográfica de vasoespasma. Nestes casos, é necessário afastar vasculite do SNC.

Por ser uma cefaleia autolimitada, não há recomendações para o tratamento, mas impõe-se busca exaustiva de causas secundárias e seu tratamento.

HEMICRANIA CONTÍNUA

A hemicrania contínua é uma cefaleia persistente, estritamente unilateral e responsiva à indometacina. Predomina no sexo feminino, em uma relação de 2:1. A idade de início varia de 11 a 58 anos, sendo o pico em torno de 34 anos. Normalmente os pacientes se queixam de desconforto ou sensação de pressão, sem associação a outros sintomas. A dor é máxima nas regiões ocular, temporal e maxilar. Uma exacerbação da dor durante o dia, com duração em torno de 20 minutos, pode ocorrer na maioria dos casos. Durante estas exacerbações podem ocorrer um ou mais sintomas autonômicos ipsilaterais à dor. Dois padrões temporais são reconhecidos: uma forma episódica com fases livres de dor e uma forma crônica sem remissões. Os critérios diagnósticos estão demonstrados no [Quadro 20.8](#).

Quadro 20.8 Critérios diagnósticos da hemicrania contínua

A Cefaleia por mais de 3 meses preenchendo os critérios de B a D

B Todas as características seguintes:

1. Dor unilateral sem mudança de lado
2. Diária e contínua, sem intervalos livres de dor
3. Intensidade moderada, porém com exacerbações para dor intensa

C Pelo menos uma das características autonômicas seguintes, ocorrendo durante as exacerbações e ipsilaterais à dor:

1. Hiperemia conjuntival e/ou lacrimejamento
 2. Congestão nasal e/ou rinorreia
 3. Ptose e/ou miose
- D Resposta completa a doses terapêuticas de indometacina
- E Não atribuída a outro transtorno

Os sinais disautonômicos perioculares, como hiperemia conjuntival, miose, obstrução nasal ou rinorreia, são menos acentuados que os encontrados na cefaleia em salvas ou nas hemicranias paroxísticas. Diferencia-se destas pelo caráter contínuo da dor: da migrânea, pela unilateralidade estrita, caráter contínuo e pela ausência ou pobreza de sintomas associados. A resposta completa ao uso da indometacina também ajuda no diagnóstico diferencial.

Formas secundárias a tumor mesenquimal envolvendo osso esfenóide, processo clinoide e base do crânio; a HIV; a adenocarcinoma de pulmão; a herniação do disco C7 e a traumatismo cranioencefálico foram relatadas.

O tratamento de escolha é a indometacina, em doses que variam de 25 mg duas vezes ao dia a 250 mg/dia. Outros agentes foram relatados por induzir uma resposta parcial: naproxeno, paracetamol, ibuprofeno, piroxicam e melatonina.

CEFALEIA PERSISTENTE E DIÁRIA DESDE O INÍCIO (CPDI)

A CPDI é diária e sem remissão desde o início, sendo tipicamente bilateral, em pressão ou aperto e de fraca a moderada intensidade. Pode haver fotofobia, fonofobia ou náusea leve. A maioria dos pacientes lembra o exato dia de início da dor (82%). O surgimento ou desenvolvimento rápido deve ser claramente descrito e lembrado pelo paciente. Caso contrário, classificar como cefaleia do tipo tensional crônica. É uma entidade rara e a frequência em estudos de sofredores de cefaleia crônica diária varia de 10,8% a 21,1%. A idade de início do quadro varia de 12 a 78 anos, ocorrendo mais entre a segunda a quinta décadas da vida. Possui uma leve preponderância no sexo feminino, de 1,5:1. Termos previamente utilizados: cefaleia crônica de novo, cefaleia crônica de início agudo. Os critérios diagnósticos estão descritos no [Quadro 20.9](#).

Quadro 20.9 Critérios diagnósticos para cefaleia persistente e diária desde o início

A Cefaleia por mais de 3 meses que preenche os critérios de B a D

B A cefaleia é diária e sem remissão desde o início ou desde no máximo 3 dias após o início

C Dor com pelo menos duas das seguintes características:

1. Localização bilateral
2. Caráter em aperto ou pressão
3. Intensidade fraca a moderada
4. Não agravada por atividades físicas de rotina, como andar ou subir escadas

D Ambas as seguintes

1. Não mais do que um dos sintomas entre fotofobia, fonofobia ou náusea leve
2. Ausência de náusea moderada a forte ou de vômitos

E Não atribuída a outro transtorno

A CPDI pode assumir duas subformas: uma autolimitada, que tipicamente desaparece sem tratamento dentro de alguns meses, e outra refratária, que é resistente a programas agressivos de tratamento. Alguns estudos têm encontrado altos títulos de vírus Epstein-Barr, sugerindo etiologia infecciosa. É sugerido que a CPDI pode ser uma doença viral mediada por fatores autoimunes, com inflamação neurogênica contínua do sistema trigeminovascular.

O diagnóstico da CPDI é de exclusão, com posteriores exames de neuroimagem, punção lombar e testes sanguíneos normais. Causas secundárias relacionadas com este tipo de cefaleia são: trombose venosa cerebral, hipotensão liquórica com drenagem espontânea do liquor, pseudotumor cerebral, dissecação das artérias carótidea ou vertebral, síndrome da faceta cervical, hemorragia subaracnóidea, sinusite esfenoidal, traumatismo cranioencefálico, hematoma subdural crônico, arterite temporal, neoplasia, meningite crônica, cefaleia pós-infecciosa e hipotireoidismo.

O tratamento da CPDI é insatisfatório, com resultados variáveis. Medicações profiláticas que têm sido tentadas são: topiramato, gabapentina, tizanidina, baclofen, amitriptilina, ácido valproico, fluvoxamina e paroxetina. Em alguns casos a associação de 50 mg de nortriptilina, 80 mg de atenolol e 8 mg de tizanidina uma vez ao dia foi eficaz.

REFERÊNCIAS

Evans, RW, Mathew, NT Handbook of headache. 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Krymchantowski, AV, Jevoux, CC. Condutas práticas em cefaleias e dores craniofaciais, 1^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Raffaelli, E, Jr., Ortiz, F. Cefaléias primárias: aspectos clínicos e terapêuticos, 2^a ed. São Paulo: Zeppelini Editorial, 2002.

Silberstein SD, Lipton RD, Dodick DW, eds. Wolff's headache and other head pain, 8th. ed., New York: Oxford University Press, 2008.

Specialli, JG, Farias da Silva, W. Cefaléias, 1^a ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

Subcomitê da Sociedade Internacional de Cefaleia, Tradução da Classificação Internacional das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. 2^a ed., São Paulo: Editora Segmento Farma; 2004.

Tanuri, FC, Peres, FPM, Zukerman, E. Cefaleias indometacino-responsivas. *Migrêneas e Cefaléias*. 2004; 7(2):48–54.

CAPÍTULO 21

Cefaleias Secundárias

Cláudio Manoel Brito e Elder Machado Sarmento

A Sociedade Internacional de Cefaleia (IHS) (ICHD II) classifica as cefaleias em primárias e secundárias. As primárias estão classificadas nos grupos 1 a 4 e os exemplos mais comuns são a cefaleia do tipo tensional e a migrânea sem aura. Nestes grupos, a cefaleia em si é a doença, não implicando uma causa subjacente clínica ou cirurgicamente tratável. As cefaleias secundárias estão classificadas nos grupos 5 a 12, como se vê no [Quadro 21.1](#).

Quadro 21.1 Cefaleias secundárias

Grupo 5	Cefaleia associada a trauma de crânio
Grupo 6	Cefaleia associada a doenças vasculares
Grupo 7	Cefaleia associada a distúrbios intracranianos não vasculares
Grupo 8	Cefaleia associada a substâncias ou a sua retirada
Grupo 9	Cefaleia associada a infecção não cefálica
Grupo 10	Cefaleia associada a distúrbio metabólico
Grupo 11	Cefaleia ou dor facial associada a distúrbio do crânio, pescoço, olhos, ouvidos, seios paranasais, dentes ou a outras estruturas faciais ou cranianas
Grupo 12	Cefaleia atribuída a transtorno psiquiátrico

Neste caso, a cefaleia está associada, em estreita relação temporal, a outro transtorno que é causa reconhecida de cefaleia, assim como, para as cefaleias primárias, há critérios diagnósticos estabelecidos para cada uma delas.

- Cefaleia com uma (ou mais) das seguintes características (listadas abaixo) e preenchendo os critérios C e D.
- Outro transtorno reconhecidamente capaz de causar cefaleia.
- A cefaleia ocorre em estreita relação temporal com outro transtorno e/ou há evidência de uma relação causal.
- A cefaleia sofre acentuada redução ou remite dentro de três meses (ou menos, para alguns transtornos) após tratamento bem-sucedido ou remissão instantânea do transtorno causador.

Os critérios gerais acima têm sido criticados e uma revisão tem sido proposta ([Olesen et al., 2009](#)), como se pode ver a seguir.

- a. Cefaleia de qualquer tipo, preenchendo os critérios C e D.
- b. Outro transtorno reconhecidamente capaz de causar cefaleia.
- c. Evidência causal demonstrada por pelo menos dois dos critérios abaixo:
 - 1. Cefaleia ocorreu ou piorou significativamente em relação temporal com o início do transtorno supostamente causador.
 - 2. Cefaleia ocorreu ou piorou significativamente em relação temporal com a piora do transtorno supostamente causador.
 - 3. Cefaleia melhorou significativamente em relação temporal com a melhora do transtorno supostamente causador.
 - 4. Cefaleia tem características típicas do transtorno supostamente causador.
- d. A cefaleia não é mais bem explicada por outro diagnóstico.

Considerando-se a alta prevalência de cefaleia na população geral, esta pode ocorrer simultaneamente com outro transtorno por acaso, sem relação causal. Assim, uma cefaleia secundária só pode ser definitivamente diagnosticada quando existe sólida evidência científica de que existe outra desordem que seja capaz de provocar cefaleia. No item C, duas evidências separadas são requeridas em todos os casos, permitindo um máximo de cinco tipos de evidência. Melhora ou piora do fator causal pode ser clínica ou avaliada por exames complementares. Exemplos de cefaleias com características típicas do transtorno causal são a cefaleia da hemorragia subaracnóidea (intensa, instalação súbita, em segundos, como algo explodindo dentro da cabeça) e a cefaleia associada à hipotensão liquórica (a cefaleia se inicia dentro de 15 minutos após o paciente assumir a posição ortostática, desaparecendo ou melhorando 15 minutos após ele reassumir o decúbito).

PREVALÊNCIA

Felizmente, a maioria dos pacientes apresenta cefaleia primária. Por outro lado, as cefaleias secundárias a lesões intracranianas graves são raras. Rasmussen, em estudo populacional, revela que as cefaleias secundárias estão associadas ao uso de bebida alcoólica em 72% dos casos, processos febris em 63%, transtornos metabólicos em 22% e transtornos das vias respiratórias superiores em 15% (Rasmussen BK, 1955). Outro estudo populacional, pesquisando cefaleias secundárias crônicas (15 ou mais dias de cefaleia por mês, por pelo menos 3 meses), encontrou prevalência por um ano de 2,14%. As causas mais comuns foram: abuso de medicamento em 85,3%, cefaleia pós-traumática secundária a trauma cranioencefálico (TCE) leve em 11,6%, cefaleia cervicogênica em 10,1% e rinossinusite em 10,1%. Ainda mais perturbador foi o achado de que o abuso de analgésicos estava presente em pelo menos 50% dos pacientes com outros tipos de cefaleia crônica. Os autores deixam claro que não podem afirmar se a cefaleia crônica é secundária ao abuso de analgésicos ou se ocorre o contrário (Aseth K *et al.*, 2008). Ramirez-Lassepas *et al.* (1997) analisaram os registros de 468 pacientes de um total de 1.859 com queixa primária de cefaleia em um serviço de emergência. Foram encontrados 18 pacientes com patologia intracraniana. Entre nós, estudo prospectivo de Bigal, Bordini e Speciali (2000) identificou a cefaleia como queixa principal em 581 dos 6,006 pacientes atendidos em dois hospitais gerais. Desses, 312 (55,6%) apresentavam cefaleias primárias, 221 (39,4%), cefaleias secundárias a transtornos sistêmicos e em apenas 28 (5%) a cefaleia era secundária a transtorno neurológico.

ABORDAGEM PRÁTICA

De forma prática, podemos dividir as cefaleias em quatro grupos distintos, com base em sua forma de instalação e em sua evolução temporal (Rothner, 1995; Farias, 1998): agudas recorrentes, agudas, crônicas progressivas e crônicas não progressivas.

CEFALEIAS AGUDAS RECORRENTES

O padrão desse tipo de cefaleia é representado por ataques agudos que se intercalam com períodos de remissão, em que o paciente se encontra completamente assintomático. Embora as crises possam estar associadas a sintomas/sinais neurológicos focais, geralmente o exame neurológico intercrítico é normal, e a cefaleia preenche os critérios diagnósticos para migrânea ou outra cefaleia primária. O conhecimento adequado desses critérios é fundamental para o diagnóstico diferencial (Schoenen J, Sándor OS, 2004; Gladstein, 2006).

CEFALEIAS AGUDAS

Trata-se de episódio isolado, de instalação recente, evoluindo em segundos ou minutos a horas. Apesar da baixa prevalência, esse tipo de cefaleia traduz um grupo de transtornos de elevada morbidade e mortalidade: hemorragia subaracnóidea, aneurisma intracraniano não roto (cefaleia sentinela), dissecação de artéria carótida cervical, apoplexia pituitária, traumatismo cranioencefálico, infecções, hipotensão intracraniana espontânea, trombose de seios venosos intracranianos, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), cisto colóide do terceiro ventrículo. Estas patologias são comumente encontradas nos departamentos de emergência e, na maioria das vezes, o internista ou o neurologista de plantão será o primeiro médico a avaliar o paciente. Na tentativa de familiarizar os colegas, faremos um sumário das causas mais frequentes de tais cefaleias.

Hemorragia subaracnóidea (HSA)

Geralmente o paciente descreve a cefaleia associada à HSA como “a pior dor de cabeça de toda sua vida, como se algo estourasse dentro de seu crânio”. A instalação se faz em segundos, seguindo-se vômitos e alteração do nível de consciência. O reconhecimento deste tipo de cefaleia se reveste de enorme importância clínica: a HSA representa 5% a 7% de todos AVCs, com uma incidência de 6/100.000 pessoas/ano e ocorre numa faixa etária de 40 a 60 anos. Os aneurismas intracranianos são responsáveis por 80% dos casos. Vale a pena ressaltar que, com os métodos diagnósticos e terapêuticos modernos, podemos reverter o prognóstico sombrio das décadas anteriores, sendo a mortalidade pré-hospitalar de 12% e o óbito hospitalar 20%; dos sobreviventes, 50% apresentam sequelas que os impedem de levar vida normal. O erro diagnóstico chega a 12% nos serviços de emergência de hospitais universitários americanos (hemorragias menores, pacientes sem alteração de consciência, sem sinais de irritação meníngea ou sintomas/sinais focais). Em até 40% dos casos, a cefaleia é a manifestação única da HSA. Perry publicou, em outubro de 2010, os resultados de um estudo prospectivo multicêntrico em seis universidades canadenses. Foram arrolados pacientes adultos, neurologicamente intactos, com cefaleia aguda (intervalo de instalação de 1 hora) não traumática. A finalidade era identificar características clínicas de alto risco para HSA em pacientes sem déficits neurológicos. Três regras decisórias foram criadas:

Regra 1. – idade ≥ 40 anos, queixa de dor ou rigidez cervical, perda de consciência testemunhada por alguém, instalação ao esforço físico;

Regra 2. – paciente trazido por ambulância, idade ≥ 45 anos, pelo menos um episódio de vômitos, pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 100 mmHg;

Regra 3. – paciente trazido por ambulância, idade entre 33 e 45 anos, queixa de dor ou rigidez cervical, pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 160 mmHg.

Conclusão do autor: os pacientes que apresentem cefaleia aguda não traumática, que atinjam o pico doloroso em 1 hora e que tenham características mencionadas nas regras descritas devem ser

avaliados cuidadosamente para exclusão de HSA.

Infecções

A causa mais comum de cefaleia secundária, como já dissemos anteriormente, é infecção aguda, principalmente as virais e bacterianas de vias aéreas superiores (amidalites e sinusites). Cerca de 40% das crianças atendidas na emergência com cefaleia apresentam infecções virais. As cefaleias são inespecíficas e associadas a febre e mal-estar geral. A dor originária dos diferentes seios da face se localiza em regiões diferentes, embora alguns estudos neguem tal correspondência. Tradicionalmente, a dor da sinusite maxilar se localiza na região malar e arcada dentária superior; a da sinusite etmoidal se localiza entre os olhos e é retro-ocular; a dor da sinusite esfenoidal é mais difusa e pode ser retro-orbitária, no vértex, na região temporal, occipital ou pescoço. A dor é geralmente em peso ou pressão, frequentemente bilateral (embora possa ser unilateral), pior durante a madrugada devido à posição supina durante a noite e associada, na maioria dos casos, a drenagem mucopurulenta nasal e halitose.

A procura de sinais de irritação meníngea é fundamental, lembrando que, em pessoas acima de 70 anos, a rigidez de nuca pode ser devida à degeneração disco-osteofitária da coluna cervical. O exame ectoscópico pode revelar petéquias sugestivas de meningite meningocócica. Antecedentes de pneumonias ou otites podem sugerir meningite por pneumococos. Em caso de suspeita de meningite, o estudo do líquido raqueano é fundamental.

Traumas cranioencefálico e cervical

Cefaleia que surja temporalmente associada a trauma de crânio ou cervical requer cuidadosa avaliação para diagnosticar processos intracranianos, como hemorragia subaracnóidea (a hemorragia intracraniana mais comum em TCE), hematomas (subdural ou extradural), contusão hemorrágica do encéfalo ou fraturas/luxações cervicais. Lesão dos vasos cervicais (p. ex., dissecação carotídea) deve ser uma preocupação. A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e/ou a angiorressonância do crânio e da região cervical podem ser necessárias para o diagnóstico.

A cefaleia pós-traumática é definida como aquela que se inicia até 15 dias após o trauma ou o paciente recuperar a consciência, podendo ser aguda (sintomas presentes por menos de 3 meses) ou crônica (sintomas presentes por mais de 3 meses). Geralmente faz parte de uma síndrome pós-traumática que inclui, ainda, irritabilidade, dificuldades de concentração, déficits cognitivos e de memória e transtornos do sono.

Arterite de células gigantes (ACG)

Esta doença representa verdadeira emergência, pois a demora no diagnóstico e no tratamento pode levar à cegueira irreversível por neuropatia óptica isquêmica anterior. Trata-se de vasculite sistêmica, autoimune, com manifestações clínicas diversas, como perda de peso, mal-estar geral, febre, mialgia, artralgia e astenia. A cefaleia é inespecífica, podendo ser hemicraniana, temporal, frontal ou holocraniana. Nos casos mais típicos, a artéria temporal encontra-se dolorosa e endurecida à palpação e sua pulsação, diminuída. A ACG deve ser considerada em pacientes com 60 anos ou mais, que apresentem cefaleia de instalação recente. A incidência aumenta com a idade, variando de 1,4/100.000 (entre 50 e 60 anos) a 29,6% (entre 70 e 79 anos). O aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) da proteína C reativa (PCR) e de fibrinogênio e anemia são os exames laboratoriais mais utilizados, embora não específicos, para diagnóstico da ACG. A sensibilidade da elevação da VHS é de 84,9% e da elevação da PCR, 97,5%. O padrão ouro para o diagnóstico é a biópsia da artéria temporal

(segmento de pelo menos 2 cm, com cortes seriados a cada 1 mm, às vezes de ambas as artérias). Quando já existe perda visual, com alterações de fundo de olho, alguns autores iniciam o tratamento com doses elevadas de prednisona (80 a 100 mg/dia), antes mesmo da biópsia, devido ao risco de amaurose. A biópsia deve ser feita no tempo máximo de 10 dias após início do tratamento.

Hipotensão intracraniana (HI)

A IHS reconhece três subtipos de cefaleia associada à HI:

- Cefaleia pós-punção dural (ocorre após punção dural).
- Cefaleia por fistula liquórica (ocorre após um procedimento ou trama identificado como causa da fistula).
- Cefaleia atribuída à hipotensão liquórica espontânea (sem história de punção lombar ou fistula).

A cefaleia piora dentro de 15 minutos após o indivíduo se sentar ou manter-se de pé, melhorando 15 minutos após se deitar. A cefaleia é geralmente difusa e/ou em peso. Outros sintomas associados: rigidez de nuca, zumbido, hipoacusia, fotofobia e náusea. Pelo menos um desses sintomas deve estar presente para satisfazer os critérios diagnósticos da IHS. No caso da cefaleia pós-punção dural, os sintomas remitem espontaneamente com repouso em decúbito dorsal, com cabeceira baixa e hidratação. Em alguns casos é necessária a injeção de 10 ml de sangue do próprio paciente no espaço epidural (*blood patch*) para fechamento do orifício dural. Nos casos de fistulas após traumatismos ou intervenções cirúrgicas, o tratamento pode variar desde uso de inibidores da anidrase carbônica, punções lombares seriadas até intervenções neurocirúrgicas para fechamento cirúrgico da fistula.

CEFALEIAS CRÔNICAS PROGRESSIVAS

Neste grupo, a cefaleia se assemelha à do tipo tensional: é insidiosa, inicialmente leve e intermitente, de topografia variável (mais comumente bifrontal). Paulatinamente piora em intensidade, tornando-se contínua e menos responsiva aos analgésicos. Em pouco tempo surgem outros sintomas ou sinais de HIC, como vômitos, transtornos cognitivos e edema de papila. Déficits neurológicos focais (p. ex., hemiparesia) e convulsões geralmente se associam à cefaleia. É a cefaleia representativa dos processos expansivos intracranianos, como os tumores. Assim, as causas mais comuns são: tumores, hipertensão intracraniana idiopática (HII), abscessos cerebrais, hematomas subdurais crônicos e hidrocefalia hipertensiva.

Tumores intracranianos

A IHS subdivide o grupo 7.4 – Cefaleia atribuída a neoplasia intracraniana em quatro subgrupos, como mostra o [Quadro 21.2](#).

Quadro 21.2 Cefaleias secundárias a neoplasia intracraniana

7.4.1. Cefaleia atribuída à hipertensão intracraniana ou à hidrocefalia causada por neoplasia: tumor intracraniano com efeito de massa e/ou causando hidrocefalia, demonstrado por TC ou RM

7.4.2. Cefaleia atribuída diretamente à neoplasia: há relação temporal e geralmente espacial entre a cefaleia e o tumor intracraniano

7.4.3. Cefaleia atribuída a meningite carcinomatosa: há comprovação de meningite carcinomatosa por RM e estudo liquórico repetido

7.4.3. Cefaleia atribuída à hiper ou hipossecreção hipotalâmica ou hipofisária: há hipersecreção de prolactina, hormônio do crescimento e hormônio adrenocorticotrófico, com microadenoma < 10 mm em diâmetro

A cefaleia ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neoplasias intracranianas, não existindo característica específica. A cefaleia descrita como clássica do tumor cerebral, ou seja, pior pela manhã, associada a náuseas e vômitos, ocorreu em apenas 17% dos pacientes de Forsyth e Posner. A maioria dos autores a descreve como sendo semelhante à do tipo tensional episódica, como já descrito. O intervalo entre o surgimento da dor e o diagnóstico do tumor varia, na literatura moderna, de 3,5 semanas a 7,3 semanas. A cefaleia permaneceu como sintoma único até o momento do diagnóstico em 1,9% dos pacientes de Grant, 8% dos pacientes de Vázquez-Barquero e 8,8% dos pacientes de Brito. Os mecanismos desencadeantes da dor são compressão e/ou tração das estruturas intracranianas sensíveis à dor (vasos, nervos, meninges).

Hipertensão intracraniana idiopática (HII)

Embora ainda considerada condição idiopática, os critérios diagnósticos da IHS exigem que se descarte qualquer patologia intracraniana, incluindo trombose dos seios intracranianos, com angiorressonância e normalidade do líquido cefalorraquidiano (LCR). O exame neurológico deve ser normal, exceto por edema de papila, aumento da mancha cega, defeitos do campo visual e paralisia do músculo innervado pelo VI nervo craniano. A pressão intracraniana (PIC) deve estar acima de 200 mmHg (ou acima de 250 mmHg em pacientes obesos), medida em decúbito lateral ou monitoração da pressão epidural ou intraventricular. Sintomas associados incluem zumbidos, alterações visuais, dor cervical e vertigens. A cefaleia, presente em 90% dos pacientes, é inespecífica, podendo ser unilateral, bifrontal, retro-orbitária ou occipital. Alguns pacientes, principalmente crianças, podem apresentar dor cervical ou lombar mais importante do que cefaleia, devido à irritação radicular. A HII ocorre mais comumente em pacientes jovens, do sexo feminino e obesas. A hipertensão intracraniana se deve, mais provavelmente, ao defeito de reabsorção do LCR. Não se conhece exatamente o mecanismo fisiopatológico. Karahalios *et al.* postulam elevação da pressão venosa intracraniana como mecanismo universal para HII. Na pensamento de Walker, “todos sabem que ninguém sabe o mecanismo da hipertensão intracraniana na HII”. As atenções têm-se voltado para alterações do fluxo nos seios laterais. Higgins *et al.*, em 2001, estudaram 20 pacientes com HII por venografia por ressonância magnética e compararam os resultados com os obtidos em um grupo de 40 indivíduos saudáveis. Havia falhas de enchimento nos seios laterais bilateralmente em 13 dos 20 pacientes com HII e em nenhum dos controles. Outras causas descritas na literatura são intoxicação por vitamina A, uso de medicamentos e doença tireoidiana. O risco de perda visual por sofrimento dos nervos ópticos constitui a maior preocupação. O tratamento sugerido inclui o descrito no [Quadro 21.3](#).

Quadro 21.3 Tratamento da hipertensão intracraniana

- Tratamento etiológico (se a causa for determinada)
- Perda de peso (incluindo cirurgia bariátrica em casos selecionados)
- Uso de inibidores da anidrase carbônica
- Corticoides em altas doses
- Punções lombares seriadas

Abscesso cerebral

Embora raro em países desenvolvidos, o abscesso cerebral apresenta sério risco de dano neurológico grave. Felizmente, com as modernas modalidades diagnósticas, novos antibióticos e abordagem cirúrgica precoce, o prognóstico tem melhorado sensivelmente. A formação do abscesso evolui em vários estágios, desde a reação inflamatória cerebral (cerebrite) até a formação da cápsula em 2 semanas. Os germes entram no parênquima cerebral por três mecanismos: por contiguidade (sinusites, otites, infecções dentárias); por via hematogênica (bronquiectasia, cardiopatia cianótica); TCE penetrante ou após intervenção neurocirúrgica. A cefaleia está presente em 50% a 90% dos casos, com as características descritas anteriormente para os tumores intracranianos. Os sinais focais estão presentes em 50% dos pacientes. A tríade cefaleia, déficit focal e febre é pouco comum, ocorrendo entre 5% e 20% dos casos. O tratamento clínico consiste no uso de dexametasona, anticonvulsivantes e antibióticos. O tratamento neurocirúrgico varia desde punção e esvaziamento do abscesso à craniotomia com retirada da cápsula.

Hematoma subdural crônico (HSDC)

Os hematomas subdurais traumáticos são classificados em agudos, subagudos e crônicos. São considerados agudos aqueles clinicamente evidentes dentro de 72 horas após o trauma; quando as manifestações clínicas ocorrem entre 3 dias e 3 semanas, o hematoma é classificado como subagudo, embora possa se comportar como hematoma agudo ou crônico; se a sintomatologia ocorre após 3 semanas, então o hematoma é considerado crônico. Deve-se lembrar que evidências clínicas e história de trauma craniano nem sempre podem ser obtidas nesses pacientes. A cefaleia é um sintoma importante no quadro clínico do HSDC. Em séries antigas, a cefaleia é citada como primeiro sintoma em 64% dos pacientes, estando presente durante a evolução clínica em 77%. Recentemente, Yasuda *et al.*, revendo uma série de 161 pacientes operados no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), registraram cefaleia em 51,4% dos pacientes, seguindo-se confusão mental (46,6%) e náuseas/vômitos (17,6%). A cefaleia não tem características próprias, podendo ser bifrontal ou holocraniana, em peso/pressão e de caráter progressivo. Em três quartos dos casos, pelo menos uma das características está presente: instalação aguda, dor intensa, piora aos esforços físicos e manobras que aumentam a pressão intra-abdominal (tosse, espirro, esforço para defecar), associação a náuseas e vômitos.

CEFALEIAS CRÔNICAS NÃO PROGRESSIVAS

Neste grupo as cefaleias apresentam curso contínuo ou semicontínuo, de baixa ou média intensidade, em peso/pressão. Não há progressão da intensidade da dor. O leitor é referido ao capítulo específico deste livro para melhor descrição.

Quando suspeitar de cefaleia secundária?

A IHS estabeleceu, em sua segunda edição, critérios que permitem diagnosticar com segurança as cefaleias primárias. Como não existem marcadores para estas cefaleias, a anamnese e o exame

clíniconeurológico são fundamentais para o diagnóstico adequado. O médico deve suspeitar de cefaleia secundária quando estão presentes sinais de alarme ou a possível cefaleia primária tem características atípicas. Consideram-se sinais de alarme os descritos no [Quadro 21.4](#).

Quadro 21.4 Sinais de alarme das cefaleias secundárias

Cefaleia de instalação súbita
Cefaleia de caráter progressivo
Cefaleia que se inicia após os 40 anos
Cefaleia de instalação recente em pacientes portadores de neoplasias e/ou HIV positivos
Cefaleia associada a sinal neurológico ou doença sistêmica
Cefaleia atípica
Cefaleia que apresente mudança de padrão

Os exames complementares evidentemente serão orientados segundo a suspeita diagnóstica: estudos de neuroimagem (TC e RM), LCR, dosagens hormonais e de marcadores anti-inflamatórios, biópsias etc. Assim, nunca é demasiado enfatizar que o diagnóstico das cefaleias secundárias e de sua etiologia requer conhecimento dos critérios da IHS para as cefaleias primárias e detalhado exame clíniconeurológico.

REFERÊNCIAS

- Aaseth, K, Grande, RB, Kvaerner, KJ, Gulbrandsen, P, Lundqvist, C, Russel, MB. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008; 28:705–713.
- Abend, NS, Younkin, D, Lewis, DW. Secondary headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol*. 2010; 17:123–133.
- Aygun, D, Bildik, F. Clinical warning criteria in evaluation by computed tomography the secondary neurological headaches in adults. *European Journal of Neurology*. 2003; 10:437–442.
- Bigal, ME, Bordini, CA, Speciali, JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache*. 2000; 40:241–247.
- Bono, F, Salvino, D, Tallarico, T, et al. Abnormal pressure waves in headache sufferers with bilateral transverse sinus stenosis. *Cephalalgia*. 2010; 30:1419–1425.
- Brito CMB. Cefaleia em neoplasias intracranianas: estudo em 180 casos. Dissertação de Mestrado em Neurologia – Universidade Federal Fluminense, 2005.
- Classificação Internacional das Cefaleias. 2ª. Ed., SBCe; 2004.
- Forsyth, PA, Posner, JB. Headache in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*. 1993; 43(9):1678–1683.
- Friedman, DI. Headache and the eye. *Curr Pain Headache Reports*. 2008; 12:296–304.

Friedman, DI. Intracranial hypertension, headache and obesity: insight from magnetic resonance venography. *Cephalalgia*. 2010; 30:1417–1418.

Gladstein, J. Secondary Headaches. *Curr Pain Headache Reports*. 2006; 10:382–386.

Grant, R. Overview: brain tumor diagnosis and management? Royal College of Physicians guidelines. *Neurology in Practice*. 2004; 75(suppl II):18–23.

Karahalios, DG, Rekate, HL, Khayata, MH, Apostolides, PJ. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of various etiologies. *Neurology*. 1996; 46:198–202.

King, JO, Mitchell, PJ, Thomson, KR, Tress, BM. Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002; 58(1):26–30.

Olesen, J, Steiner, T, Bousser, M-G, et al. Proposals for new standardized general diagnostic criteria for secondary headaches. *Cephalalgia*. 2009; 29:1331–1336.

Perry, JJ, Jeffrey, J, Stiell, IG, et al. High risk clinical characteristics for subarachnoid hemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ*. 2010; 341.

Ramirez-Lassepas, M, Espinosa, CE, Cicero, JJ, et al. Predictors of intracranial pathologic findings in patients who seek emergency because of headache. *Arch Neurol*, 1997;54(12):1506–1509

Rothner, AD. The evaluation of headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol*. 1995; 2:109–118.

Silva, WFAlgias craniofaciais. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

Souza, JA, Moreira Filho, PF, Jevoux, CC, et al. Idade como um fator de risco independente para cefaleias secundárias. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2004; 62(4):1038–1045.

Sugerman, HJ, Felton, WL, Sismanis, A, et al. Gastric Surgery for Pseudotumor Cerebri Associated with Severe Obesity. *Ann Surg*. 1999; 229(5):634–640.

Vázquez-Barquero, A, Ibáñez, FJ, Herrera, S, et al. Isolated headache as the presenting clinical manifestation of intracranial tumors: a prospective study. *Cephalalgia*. 1994; 14(4):270–271.

Walker, RWH. Idiopathic intracranial hypertension: any light on the mechanism of raised pressure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 74:1–7.

Yasuda, CL, Morita, ME, Nishimori, FY, et al. Hematoma subdural crônico. Estudo de 161 pacientes operados e a relação com alterações no coagulograma. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003; 61(4):1011–1014.

CAPÍTULO 22

Cefaleias na Infância e na Adolescência

Marco A. Arruda

A cefaleia é um dos sintomas mais frequentes na clínica pediátrica e a dor crônica mais prevalente na infância, depois das de origem musculoesquelética e abdominal. Em uma amostra de 6.383 crianças e adolescentes brasileiros, aos 7 anos de idade 77% já haviam se queixado de cefaleia ao menos uma vez em suas vidas e a quase totalidade (93%), aos 15 anos.

Além da alta prevalência, as cefaleias na infância apresentam um amplo espectro de causas e dificuldades diagnósticas específicas. A classificação das cefaleias da [International Headache Society \(IHS\) \(2004\)](#) relaciona um total de 193 cefaleias distintas, das quais 109 já foram descritas na infância e adolescência, desde causas benignas, como a cefaleia provocada pela febre, até condições de prognóstico reservado, como as cefaleias secundárias aos tumores e aneurismas cerebrais.

O diagnóstico das cefaleias depende fundamentalmente das informações dadas pelo paciente sobre a sua dor, o que justifica as dificuldades encontradas no diagnóstico das cefaleias na criança, sobretudo nas mais novas, por suas limitações verbais na descrição da dor. As dificuldades encontradas na anamnese, bem como as peculiaridades das cefaleias na idade evolutiva, exigem do médico perícia e curiosidade “sherloquianas”.

Em crianças muito novas, devemos ir em busca de informações indiretas que auxiliem a melhor caracterização dos sintomas. Por exemplo, a ocorrência de fotofobia e fonofobia nas crises pode ser inferida pela informação de que a criança procura um lugar escuro e silencioso para ficar. Da mesma forma, a intensidade da dor, importante no diagnóstico diferencial das cefaleias, pode ser indiretamente avaliada pela observação do comportamento da criança durante as crises. A utilização de gestos que expressem o caráter da dor, seja ela pulsátil, em pontadas, peso ou aperto, pode contribuir para sua melhor caracterização.

O primeiro passo da anamnese é a definição do padrão temporal da cefaleia, se aguda ou crônica, contínua ou recorrente (com intervalos livres de dor), progressiva ou não progressiva, bem como sua frequência e duração. Em seguida, informações sobre localização, qualidade, intensidade e piora da dor com o esforço físico devem ser obtidas da criança, ainda que se enfrentem dificuldades para caracterizá-las com precisão. Segue-se um interrogatório dirigido à criança e aos pais, com informações sobre sinais e sintomas acompanhantes da dor, horário preferencial das crises, ocorrência de despertar noturno provocado pela dor, presença de pródromo e aura, fatores desencadeantes, de alívio e de agravamento das crises.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Um grande avanço no diagnóstico das cefaleias ocorreu a partir de 1988 com a elaboração e publicação da primeira edição da Classificação e Critérios Diagnósticos das Cefaleias, Neuralgias Cranianas e Dores Faciais pela IHS (ICHD-I). No entanto, vários estudos mostraram, a partir de então, baixas sensibilidade e especificidade desses critérios na população pediátrica, dadas as numerosas

peculiaridades observadas nas cefaleias primárias na infância, sobretudo a duração mais curta das crises de migrânea.

Em 2004 foi publicada a segunda edição dessa classificação, com a redução da duração mínima das crises de migrânea na infância de 2 para 1 hora. Entretanto, a experiência clínica de especialistas e as evidências científicas apontam para um contingente considerável de crianças com migrânea cujas crises são muito breves, de duração inferior a 1 hora.

Em comparação com o adulto, crianças com migrânea tendem a ter crises de duração mais curta, às vezes múltiplas em um só dia, menor intensidade, localização bilateral, com náuseas e vômitos mais proeminentes, caráter pulsátil menos frequente e alívio com o sono. Com a passagem para a adolescência as crises de migrânea vão se assemelhando às do adulto.

EPIDEMIOLOGIA

Em 1996, Barea *et al.* avaliaram 538 adolescentes de ambos os sexos e idades entre 10 e 18 anos na cidade de Porto Alegre (RS) e encontraram uma prevalência de cefaleia no último ano de 82,9%.

Outro estudo populacional realizado na cidade de São José do Rio Preto (SP) confirmou a alta frequência das cefaleias na infância e adolescência. Das 5.232 crianças e adolescentes da amostra, apenas 7,2% nunca haviam se queixado de cefaleia e 70% haviam apresentado esse sintoma ao menos uma vez no último ano. Entre os que já haviam se queixado de cefaleia, a frequência era menor que mensal em 67,4%; mensal em 15,5%; semanal em 11,9%; e diária em 5,2%.

No Projeto Atenção Brasil, um amplo estudo populacional dirigido à investigação das cefaleias em crianças e adolescentes brasileiros, a prevalência de migrânea com ou sem aura foi de 3,8%; migrânea crônica (15 ou mais dias ao mês), 0,8%; provável migrânea (PM, quando todos os critérios para a migrânea são contemplados com exceção de um), 17,1%; cefaleia do tipo tensional episódica (CTTE), 3,9%; provável CTTE, 13,5%; e cefaleia inespecífica, 42,2%.

Como seria esperado, a maioria dos casos classificados como PM o foram por conta da duração de crises inferior a 1 hora (76% dos casos) e por não referência a sintomas acompanhantes (apenas foto ou fonofobia e sem náusea ou vômito). Dessa forma, conclui-se que um considerável contingente de crianças apresenta crises de muito curta duração (inferior a 1 hora) e com poucos sintomas acompanhantes da dor.

A prevalência de cefaleia crônica diária (CCD) nessa amostra foi de 1,68%, e a de cefaleia por 10 ou mais dias ao mês, de 4,2%.

SÍNDROMES PERIÓDICAS DA INFÂNCIA

O conceito de que a migrânea pode-se manifestar bem precocemente na vida da criança por meio de outros sintomas que não a cefaleia surgiu em 1933, com Wyllie e Schlesinger, que denominaram “síndromes periódicas da infância” uma série de manifestações recorrentes e transitórias que ocorriam em crianças, sem uma causa determinada, e que persistiam na vida adulta sob a forma de vômitos e migrânea, entre elas: febre de origem desconhecida, vômito, dor abdominal e cefaleia. Ao longo do tempo, várias outras manifestações clínicas recorrentes sugeriam uma associação à migrânea: dores em membros (“dores do crescimento”), parassonias, cinetose, torcicolo paroxístico benigno, pseudoangina, síndrome de Tourette, hiperatividade e vertigem paroxística benigna da infância. No entanto, enquanto algumas evidências correlacionam alguns desses sintomas periódicos com a migrânea, a maioria dos estudos o fazem de forma anedótica.

A **ICHD-1 (1988)** caracterizou a vertigem paroxística benigna da infância (VPBI) e a hemiplegia alternante da infância como síndromes periódicas da infância, possivelmente precursoras ou associadas

à migrânea. Em contrapartida, de forma pragmática, considerava impossível propor critérios para delinear os “múltiplos, heterogêneos e indefinidos transtornos compreendidos sob o termo síndromes periódicas, migrânea abdominal e vômito cíclico”, tarefa factível “apenas quando marcadores da migrânea fossem identificados”. A **ICHD-2 (2004)**, no entanto, trouxe modificações importantes nesse capítulo, em consequência de um maior corpo de evidências científicas reunidas nos 15 anos de intervalo entre as duas edições. A VPBI foi mantida e foram incluídos a migrânea abdominal e os vômitos cíclicos, cada qual com critérios diagnósticos específicos. A hemiplegia alternante da infância foi suprimida.

O estudo e o reconhecimento dessas manifestações interictais da migrânea podem ajudar-nos a compreender melhor a história natural dessa cefaleia, sua fisiopatogenia e seu prognóstico, viabilizando algoritmos de triagem para seleção de crianças com risco de desenvolvê-la.

Arruda *et al.* compararam a prevalência dessas manifestações em um grupo de crianças com migrânea e um grupo controle de crianças sem cefaleia, pareados por sexo e idade. Os autores observaram, no grupo de crianças com migrânea, uma prevalência significativamente maior de cinetose, dores em membros, dor abdominal recorrente, febre recorrente, sonambulismo, bruxismo, sonilóquio e terror noturno. Analisando a relação temporal entre o início dessas manifestações e o das crises de migrânea nas crianças do grupo em estudo, os autores observaram que cinetose, dores em membros, dor abdominal recorrente, febre recorrente, sonambulismo e sonilóquio haviam manifestado-se predominantemente antes do início da migrânea, apontando para a possibilidade de esses distúrbios serem considerados fatores de risco para esta cefaleia na infância.

No Projeto Atenção Brasil comparou-se a prevalência desses sintomas em crianças com a migrânea, com cefaleia do tipo tensional e controles (sem cefaleia). Com exceção da enurese noturna, todos os demais sintomas periódicos estudados apresentaram risco relativo (RR) significativo no grupo de crianças com migrânea em relação aos controles: cinetose (RR = 2,1), dor em membros (RR = 5,2), dor abdominal recorrente (RR = 2,7), sonilóquio (RR = 2,3), sonambulismo (RR = 3,4) e bruxismo (RR = 2,4). Achados similares foram obtidos para crianças com provável migrânea e migrânea crônica. Para crianças com cefaleia do tipo tensional, apesar da menor magnitude do efeito em comparação com as crianças com migrânea, apenas enurese noturna e cinetose não foram mais comuns do que nos controles. Nas análises multivariadas, qualquer manifestação interictal esteve independentemente associada a qualquer das cefaleias avaliadas ($p < 0,001$), à migrânea ($p < 0,001$) e à cefaleia do tipo tensional ($p < 0,01$). O componente mais importante desses achados é que esses sintomas interictais, sugestivos de síndromes periódicas da infância, são comuns na população pediátrica e estão associados à migrânea e seus subtipos, mas também podem estar associados à cefaleia do tipo tensional.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA MIGRÂNEA NA INFÂNCIA

Se a cefaleia é de moderada a grande intensidade e estão ausentes náuseas e vômitos, a primeira opção é paracetamol ou ibuprofeno, pois ambas as medicações apresentam evidências do tipo I na migrânea infantil. A presença de náuseas e vômitos reflete ação dopaminérgica sobre o trato digestório, condição em que os medicamentos administrados por via oral não terão uma pronta absorção enteral. Para adolescentes nesta condição uma boa opção é o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o piroxicam e o cetorolaco de trometamina por via sublingual, devido a sua pronta absorção e rápido início de ação (evidência tipo III).

Para a criança ou adolescente em crise de migrânea de moderada a grande intensidade associada a náuseas e vômitos, uma opção são drogas antieméticas, como metoclopramida e domperidona, seguidas de um analgésico comum ou AINE. Apesar da possibilidade de efeitos indesejáveis da série

extrapiramidal (distonias, acatisia), dramáticos, mas de caráter absolutamente reversível, são medicações bastante úteis nesta condição.

Recomenda-se a repetição da dose do analgésico comum ou do AINE após 4 horas caso a cefaleia persista. Caso a repetição da dose, todavia, não resolva a crise de migrânea, deveremos considerar a internação da criança para investigação e uso das seguintes medicações: diclofenaco (via retal), dipirona (endovenosa), clorpromazina (sublingual) e dexametasona (endovenosa).

Os derivados da ergotamina devem ser evitados na infância pelo risco potencial de efeitos colaterais decorrentes de vasoconstrição. Tais medicamentos estão contraindicados na fase de aura da migrânea, pois são descritos casos de quadros isquêmicos cerebrais.

Os triptanos têm lugar assegurado por evidências científicas no tratamento da crise de migrânea no adulto. Na infância e adolescência, os estudos mostram evidência do tipo I apenas para o sumatriptano (via oral e intranasal) e o rizatriptano (via oral) em adolescentes. Considerando a eficácia similar a dos analgésicos comuns e AINEs e o alto custo em nosso meio, os triptanos não são consideradas drogas de primeira linha no tratamento da crise de migrânea em crianças e adolescentes.

A [Tabela 22.1](#) aponta as medicações indicadas no tratamento da crise de migrânea na infância e adolescência, a dose, a via de administração e o nível de evidência.

Tabela 22.1

Fármacos utilizados no tratamento das crises de migrânea na infância

Droga	Dose e via	Evidência científica (classe)
Paracetamol (C/A)	10–15 mg/kg/dose; VO	1
Ibuprofeno (C/A)	7,5 mg/kg/dose; VO	1
Sumatriptano (A)	25, 50, 100 mg/dose; VO	1
Zolmitriptano (A)	2,5 mg/dose; VO	2
AAS (C/A)	7–10 mg/kg/dose; VO	3
Naproxeno sódico (C/A)	2,5–5 mg/kg/dose; VO	3
Diclofenaco sódico (C/A)	0,3–1 mg/kg/dose; VO	3
Cetorolaco de trometamina (C/A)	0,5–1 mg/kg/dose; IV, IM, SL	3
Dipirona (C/A)	6–10 mg/kg/dose; VO, IV	3
Clorpromazina (C/A)	0,25–0,5 mg/kg/dose; VO, IM	3
Metoclopramida (C/A)	0,1–0,2 mg/kg/dose; VO, IR, IV	3

C: crianças; A: adolescentes; AAS: ácido acetilsalicílico; VO: via oral; IM: intramuscular; SL: sublingual; IR: intra-retal.

TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA NA INFÂNCIA

A literatura não estabelece os critérios para indicação do tratamento profilático da migrânea na infância e adolescência, e tampouco o seu tempo de duração. No entanto, a instituição do tratamento profilático deve ser feita quando for evidente o impacto da doença sobre a qualidade de vida da criança ou adolescente, e, sendo assim, não devemos considerar apenas a frequência, mas também outros parâmetros importantes, como a duração e a incapacidade provocada pelas crises.

São escassos os estudos acerca da profilaxia da migrânea na infância e adolescência e só existem evidências do nível 1 (estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo) para a flunarizina e o topiramato. As demais drogas, muitas delas tradicionalmente utilizadas neste tratamento, apresentam nível de evidência menor.

O fundamento lógico para a escolha da medicação profilática deve contemplar as oportunidades e contraindicações existentes no paciente em questão. Oportunidades são outras condições clínicas

presentes na criança ou adolescente com migrânea que podem ser também beneficiadas com a mesma medicação profilática. Um exemplo é o uso de flunarizina, cipro-heptadina ou pizotifeno numa criança inapetente que apresente migrânea, uma vez que estas drogas podem aumentar o apetite.

A [Tabela 22.2](#) relaciona as drogas indicadas para o tratamento profilático da migrânea na infância e adolescência de acordo com este fundamento lógico.

Tabela 22.2

Fármacos utilizados no tratamento profilático da migrânea na infância

Droga	Dose	Oportunidade terapêutica	Efeitos adversos	Evidência científica (classe)
Flunarizina	2,5 mg/dia 1× dia	Vertigem	Aumento de apetite, ganho de peso, sonolência e depressão	1
Topiramato	2–3 mg/kg/dia 2× dia	Epilepsia Obesidade, TAB	Redução do apetite, alterações cognitivas, parestesias e litíase urinária	1
Divalproato	15–45 mg/kg/dia 2× dia	Epilepsia TAB	Queda de cabelos, aumento do apetite e hepatopatia	2
Betabloqueadores (propranolol, nadolol)	1,5–3 mg/kg/dia 2–3× dia	Ansiedade, MNV PVM	Apatia, distúrbios do sono e hipotensão	2
Imipramina	0,5–2,5 mg/kg/dia 1× dia	Depressão Enurese noturna, TDAH	Boca seca, constipação, redução de apetite e alterações do ritmo cardíaco	2
Cipro-heptadina	4–8 mg/dia 1× dia	Alergia	Aumento de apetite, ganho de peso e sonolência excessiva	3
Pizotifeno	0,5–1 mg/dia 1× dia	Apetite ruim	Aumento de apetite, ganho de peso e sonolência excessiva	3

TAB: transtorno afetivo bipolar; TDAH: transtorno do déficit de atenção e hiperatividade; MNV: manifestações neurovegetativas; PVM: prolapso de válvula mitral.

REFERÊNCIAS

Apley, J, Naish, N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958; 33(168):165–170.

Arruda, MA, Almeida, M, Bigal, ME, Polanczyk, GV, Moura-Ribeiro, MV, Golfeto, JHProjeto Atenção Brasil: saúde mental e desempenho escolar em crianças e adolescentes brasileiros. Análise dos resultados e recomendações para o educador com base em evidências científicas. Ribeirão Preto: Ed. Instituto Glia, 2010.

Arruda, MA, Almeida, M, Bigal, ME, Polanczyk, GV, Moura-Ribeiro, MV, Golfeto, JHProjeto Atenção Brasil: saúde mental e desempenho escolar em crianças e adolescentes brasileiros. Análise dos resultados e recomendações para o educador com base em evidências científicas. Ribeirão Preto: Ed. Instituto Glia, 2010.

Arruda, MA, Bordini, CA, Ciciarelli, MC, Speciali, JG. Decreasing the minimal duration of the attack to 1 hour: is this sufficient to increase the sensitivity of the ICHD-II diagnostic criteria for migraine in childhood? *J Headache Pain*. 2004; 5:131–136.

Arruda MA, Guidetti V, eds. Cefaleias na infância e adolescência, 1ª. ed., Ribeirão Preto: Instituto. Glia, 2007.

Arruda, MA, Guidetti, V, Galli, F, Albuquerque, RC, Bigal, ME. Frequent headaches in the preadolescent pediatric population: A population-based study. *Neurology*. 2010 Mar 16; 74(11):903–908.

- Arruda, MA, Guidetti, V, Galli, F, Albuquerque, RC, Bigal, ME. Primary headaches in childhood: a population-based study. *Cephalalgia*. 2010; 30(9):1056–1064. [Epub 2010 Mar 19. Sep].
- Arruda, MA, Guidetti, V, Galli, F, Albuquerque, RCAP, Bigal, ME. Childhood periodic syndromes: a population-based study. *Pediatric Neurology*. 2010. [in press.].
- Arruda, MA, Speciali, JG, Ciciarelli, MC, Bordini, CA. Childhood migraine: diagnostic problems. *Cephalalgia*. 1995; 15(47 Suppl):16.
- Arruda MA. Cefaleia crônica na infância: estudo retrospectivo em um ambulatório terciário. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), 1999.
- Arruda MA. Fatores de risco e distúrbios associados à migrânea na infância. Ribeirão Preto, 1994. 117p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- Barabas, G, Matthews, WS, Ferrari, M. Childhood migraine and motion sickness. *Pediatrics*. 1983; 72(2):188–190.
- Barabas, G, Matthews, WS. Homogeneous clinical subgroups in children with Tourette syndrome. *Pediatrics*. 1985; 75(1):73–75.
- Barea, LM, Forcellini, CM. A epidemiologia das cefaleias primárias. In: Speciali JG, Silva WF, eds. *Cefaleias*. São Paulo: Lemos; 2002:51–74.
- Barea, LM, Rotta, NT, Stein, A, Barros, HM, Tannhauser, M. Analgesic use for headache treatment by schoolchildren of southern Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997; 6(5):359–366.
- Barea, LM, Tannhauser, M, Rotta, NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia*. 1996; 16(8):545–549.
- Brown, JK. Migraine and migraine equivalents in children. *Dev Med Child Neurol*. 1977; 19(5):683–692.
- Damen, L, Bruijn, JK, Verhagen, AP, Berger, MY, Passchier, J, Koes, BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics*. 2005; 116(2):e295–e302.
- de Albuquerque, RP, Santos, AB, Tognola, WA, Arruda, MA. An epidemiologic study of headaches in Brazilian schoolchildren with a focus on pain frequency. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2009; 67(3B):798–803. [Sep].
- Del Bene, E. Multiple aspects of headache risk in children. *Adv Neurol*. 1982; 33:187–198.
- Deonna, T, Martin, D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Arch Dis Child*. 1981; 56(12):956–959.
- Gallai, V, Sarchelli, P, Carboni, F, Benedetti, P, Mastropolo, C, Puca, F. Applicability of the 1988 IHS criteria to headache patients under the age of 18 years attending 21 Italian clinics. *Headache*. 1995; 35:146–153.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia*. 2004; 24:1–160.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988; 8(Suppl. 7):1–96.

Kuritzky, A, Ziegler, DK, Hassanein, R. Vertigo, motion sickness and migraine. *Headache*. 1981; 21(5):227–231.

Maytal, J, Young, M, Schechter, A, Lipton, RB. Pediatric migraine and the IHS criteria. *Neurology*. 1997; 48:602–607.

Metsähonkala, L, Sillanpää, M, Migraine in children: an evaluation of the IHS criteria. *Cephalalgia* 1994; 14:285–290

Olesen, J. The International Headache Society classification and diagnostic criteria are valid and extremely useful. *Cephalalgia*. 1996; 16:293.

Oster, J, Nielsen, A. Growing pains. A clinical investigation of a school population. *Acta Paediatr Scand*. 1972; 61(3):329–334.

Seshia, SS, Wolstein, JR. International Headache Society classification and diagnostic criteria in children: a proposal for revision. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37:879–882.

Winner, P, Martinez, W, Mate, L, Bello, L. Classification of pediatric migraine: proposed revisions to IHS criteria. *Headache*. 1995; 35:407–410.

Wyllie, WG, Schlesinger, B. The periodic group of disorders in childhood. *Br J Child Dis*. 1933; 30:1–21.

PARTE 4

Doenças Vasculares do Sistema Nervoso

ESBOÇO

Capítulo 23: Epidemiologia e Impacto da Doença Cerebrovascular no Brasil e no Mundo

Capítulo 24: Classificação do AVC Isquêmico

Capítulo 25: Síndromes Vasculares Isquêmicas

Capítulo 26: Doenças Vasculares de Importância Nacional: Doença de Chagas e Anemia Falciforme

Capítulo 27: Vasculites e Outras Arteriopatias Não Ateroscleróticas

Capítulo 28: Escalas Neurológicas Utilizadas para Avaliação dos Pacientes com Doenças Cerebrovasculares

Capítulo 29: Neuroimagem e Doppler Transcraniano nas Doenças Cerebrovasculares

Capítulo 30: Organização do Atendimento Integrado ao Paciente com AVC

Capítulo 31: Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Capítulo 32: Fatores de Risco e Princípios em Prevenção

Capítulo 33: Hematoma Intraparenquimatoso Cerebral

Capítulo 34: Trombose Venosa Cerebral

Capítulo 35: Principais Indicadores para o Tratamento do Acidente Vascular Cerebral

CAPÍTULO 23

Epidemiologia e Impacto da Doença Cerebrovascular no Brasil e no Mundo

Norberto Cabral

Para compreender o manejo clínico dos ataques isquêmicos transitórios (AIT) e dos acidentes vasculares cerebrais (AVC), para planejar serviços e conduzir pesquisas e para mensurar o impacto terapêutico, é importante compreender a epidemiologia do AVC.

DEFINIÇÃO DE ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

AVC é definido pelo aparecimento súbito de sintomas e/ou sinais causados por perda de uma função cerebral focal, algumas vezes global (aplicável para pacientes em coma profundo e para aqueles com hemorragia subaracnoide), com duração superior a 24 horas, ou que levem à morte, sem outra causa aparente a não ser a de origem vascular ([Hatano, 1976](#)). Convencionalmente, diferencia-se AIT de AVC com base em um ponto de corte arbitrário de 24 horas para resolução dos sintomas. Por isso, o AIT é definido como uma perda focal aguda da função cerebral ou monocular e da qual se considera ser causada por um fluxo sanguíneo cerebral ou ocular insuficiente, resultando em trombose arterial, baixo fluxo ou embolia, associado a doença cardíaca, arterial ou hematológica ([Hatano, 1976](#)).

Desde o início do século XX, várias definições de AIT têm sido propostas ([Albers et al. 2002](#)). Apesar de o ponto de corte arbitrário de 24 horas não refletir o fato de que a maioria dos AITs dura menos de 60 minutos e da incerteza da correlação patológica em relação às alterações de imagem de ressonância magnética observadas nas sequências sob difusão em pacientes com AIT, não há consenso sobre a melhor definição. Assim, adotaremos a definição convencional neste livro.

Como os mecanismos de AIT e AVC são comuns, a investigação destes pacientes é similar. Entretanto, no AIT e no AVC *minor*, a ênfase na rápida identificação e no tratamento da causa é maior no sentido de evitar a recorrência ou o estabelecimento de uma lesão mais séria. No AVC *major*, a ênfase da investigação é focada em minimizar o tamanho da lesão. Aqui, novamente, a definição do que seja um evento *minor* é útil e, novamente, não há consenso. Por vezes, usa-se o ponto de corte de ≤ 3 na escala do NIHSS ([Wityk et al. 1994](#)) ou uma pontuação ≤ 2 em 1 mês na escala modificada de Rankin. Essas definições são particularmente necessárias diante da crescente e racional abordagem emergencial ao paciente com AIT e AVC *minor* ([Rothwell et al. 2009](#)).

Na amostra do estudo epidemiológico de base populacional de Joinville, realizado em 2005-6, aproximadamente 80% de todos os primeiros eventos de AVC foram isquêmicos; 12% foram causados por hemorragia intracerebral primária e 8% foram causados por hemorragia subaracnoide. Dentro dos eventos isquêmicos, 29% foram causados por doença de pequenos vasos, 25%, por doença de grandes artérias, 14%, por embolia cardíaca, 9%, por etiologia indeterminada e 3%, por outras causas raras. Nessa mesma amostra, utilizaram-se dados clínicos simples, de localização anatômica à beira

do leito ([Banford et al. 1991](#)), e 40% dos eventos isquêmicos formaram síndromes lacunares, 29%, síndromes parciais da circulação anterior, 17%, síndromes totais da circulação anterior, e 15%, síndromes da circulação posterior ([Cabral et al. 2009](#)).

EPIDEMIOLOGIA: ASPECTOS HISTÓRICOS

Nos EUA, antes de 1950, existiam poucos estudos epidemiológicos em doenças cerebrovasculares. Os estudos existentes eram baseados em análises de atestados de óbito, em séries clínicas ambulatoriais ou hospitalares. A análise dos atestados de óbito tinha problema de acurácia diagnóstica, pois eles refletiam a influência dos hábitos dos clínicos atestantes, já que alguns designavam AVC como a causa imediata do óbito e outros designavam a doença subjacente como a causa do óbito. Nessas análises, os investigadores eram geralmente estatísticos ou epidemiologistas gerais com pouco conhecimento de AVC. Por outro lado, nas séries clínicas publicadas, os investigadores eram geralmente clínicos com conhecimento de neurologia ou cardiologia, mas com pouco conhecimento de coleta ou análise de dados populacionais. ([Goldstein, 1993](#)).

Durante a década de 1950, a terminologia das doenças cerebrovasculares era vaga, e a confiabilidade do diagnóstico e de seus subtipos, incerta. Raramente eram identificadas amostras representativas de toda uma população com alto risco, como, por exemplo, a de pacientes com idade superior a 50 anos. Além disso, os poucos estudos populacionais conduzidos com dados de incidência, prevalência, mortalidade e fatores de risco associados eram retrospectivos.

Para resolver essas questões, três importantes passos foram dados. Em primeiro lugar, pesquisadores das áreas de neurologia, cardiologia e reabilitação foram solicitados a desenvolver uma nomenclatura consensual. Em setembro de 1955, o Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Cegueira (INDNC) e os institutos nacionais de saúde estabeleceram um comitê para desenvolver critérios uniformes para classificação e diagnóstico de AVC e, em 1958, esse comitê publicou um primeiro consenso (Comitê AD HOC do Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Cegueira 1958), revisado posteriormente em 1975 e em 1980 ([Fons, 1961](#); [Fons, 1965](#); [Kurtzke, 1985](#)).

O segundo passo foi unir os clínicos que estudavam AVC e os epidemiologistas que estudavam doenças crônicas para discutirem os dados dos estudos populacionais disponíveis em doença cerebrovascular. Então, a partir do início da década de 1960, vários investigadores clínicos passaram a usar métodos epidemiológicos ao relatarem suas taxas de incidência e prevalência em populações bem definidas. O princípio do uso do numerador e do denominador, um clássico pilar da epidemiologia, passou a se tornar cada vez utilizado; taxas, mais do que números de casos, tornaram-se o foco das análises. Com o aumento da atenção à população sob risco, a relação entre o numerador (número de casos) e o denominador (população sob risco) pôde ser avaliada com maior confiança. Portanto, os estudos populacionais em AVC não nasceram nos anos 60; na verdade, eles começaram a amadurecer cientificamente e a fornecer dados mais específicos e confiáveis nesse período ([Goldstein, 1993](#)).

Em 1964, um simpósio de epidemiologia em AVC patrocinado pelo INDNC normatizou a terminologia e criou os primeiros critérios diagnósticos. Além disso, foram discutidos os pontos fortes e fracos dos estudos populacionais, das coortes e dos dados de mortalidade existentes. Uma das maiores recomendações desse relatório foi a necessidade de incorporar AVC como desfecho dentro de alguns estudos cardiovasculares prospectivos, de base comunitária e de coorte, já em curso na época.

O terceiro e último passo, que ajudou a trazer as ferramentas da ciência epidemiológica para dentro do conhecimento clínico em doenças cerebrovasculares, foi a publicação regular de estudos populacionais e seus novos avanços na área. Entre 1961 e 1985, o Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e AVC publicou e monitorou regularmente os resultados das pesquisas em AVC ([Fons,](#)

1961; Fons, 1965; Kurtzke, 1985). Analisando a literatura mundial, esses relatórios permitiram estabelecer as bases que atualmente são usadas para discutir as informações e as tendências das taxas ao longo do tempo fornecidas pelos estudos populacionais. Os relatórios também permitiram a exploração e a confirmação dos fatores de risco que haviam sido verificados (idade, tabagismo e hipertensão) enquanto outros foram descartados (sexo). Além disso, estudos experimentais passaram a fornecer dados confiáveis para a prevenção e o tratamento do AVC (Goldstein, 1993).

EPIDEMIOLOGIA: ASPECTOS HISTÓRICOS NO BRASIL

Coube a Puffer e Griffith (1968) a primeira informação sobre mortalidade por AVC no Brasil. Esses autores encontraram, entre 1962 e 1964, em indivíduos entre 15 a 74 anos, taxas de 69,7 e 81,1 por 100.000 habitantes, nas cidades de São Paulo e Ribeirão Preto, respectivamente. Eles consideraram essas taxas como “excepcionalmente elevadas” em comparação a outras cidades fora do Brasil. Sete anos mais tarde, Laurenti e Fonseca (1976) descreveram na cidade de São Paulo, agora incluindo todas as faixas etárias, uma taxa de 44,7 por 100.000 em 1940 e de 77,7 por 100.000 habitantes em 1969. Ainda nos anos 70, foram publicados dados de mortalidade em Porto Alegre, Recife, Belém e Goiânia (Gomes *et al.* 1986; Shimada *et al.* 1981). Na década de 1980, Lólio e Laurenti (1986) relataram em indivíduos acima de 20 anos, na cidade de São Paulo, diferentes taxas de mortalidade. Esses autores encontraram taxas de 107,9 em 1950-52; 128,9 em 1970-71 e de 105,0 em 1980-81, todas por 100.000 habitantes. Como se pôde observar, as diferenças metodológicas entre esses estudos realizados entre as décadas de 1960 e 1980 dificultavam comparações e não permitiam um diagnóstico preciso do comportamento das taxas de mortalidade por AVC no país (Lessa *et al.* 1999).

Na década de 1990, Duncan, *et al.* compararam taxas ajustadas de mortalidade por AVC em algumas capitais brasileiras com as de outros países e concluíram que as taxas nacionais situavam-se entre a quarta e a sétima mais elevada já publicada. Entretanto, e felizmente, nas últimas duas décadas, o perfil da mortalidade por AVC no Brasil mudou. Dois recentes estudos de mortalidade mostraram que a taxa de mortalidade padronizada por idade tem diminuído consistentemente nos últimos 20 anos em todas as regiões do Brasil (Andre *et al.* 2006; Souza *et al.* 2006).

Não obstante a carência de estudos prospectivos de mortalidade, somente três estudos populacionais prospectivos relataram taxas ajustadas de incidência de primeiro evento de AVC no Brasil. Todos eles foram realizados em décadas e em regiões distintas. O primeiro estudo foi realizado na região nordeste, na década de 1980, descreveu taxa de 168/100.000 habitantes em Salvador, Bahia (Lessa *et al.* 1983). O segundo, na região sul, na década de 1990, descreveu taxa de 113,6/100.000 habitantes em Joinville, Santa Catarina (Cabral *et al.* 1997). O terceiro, na região sudeste, em 2007, descreveu taxa de 137/100.000 habitantes em Matão, São Paulo (Minelli *et al.* 2007).

IMPACTO EM SAÚDE PÚBLICA

Em todo o mundo, mas principalmente em países em desenvolvimento, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) associadas biologicamente ao processo aterosclerótico representam um crescente encargo para a sociedade, a família e o indivíduo (Murray *et al.* 1997; Lopez *et al.* 2006). Entre os 58 milhões de óbitos mundiais em 2005, 35 milhões foram causados pelas DCNT, o que representa o dobro do número total de óbitos por todas as doenças de notificação obrigatória (incluindo síndrome da imunodeficiência adquirida, tuberculose e malária), afecções perinatais e maternas e todas as deficiências nutricionais combinadas. No mesmo ano, World Health Statistics (2006) apontam que, entre as DCNT, as doenças circulatórias são a principal causa de óbito, responsáveis por 30% de todos os óbitos (17,5 milhões de óbitos), seguidas por câncer (7,6 milhões de óbitos) e doenças respiratórias

crônicas (4,1 milhões de óbitos).

O AVC, agrupado dentro das causas circulatórias, é, em todo o mundo, a segunda maior causa de óbito (5,7 milhões de óbitos por ano) e, no ano de 2005, foi responsável por aproximadamente 10% de todos os óbitos mundiais. Entretanto, a distribuição desses eventos ao redor do mundo é nitidamente desigual, pois 85% desses óbitos ocorrem em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento, e um terço atinge pessoas economicamente ativas (Lopez *et al.* 2006). Se não houver nenhuma intervenção, o número de óbitos por AVC projetado para o mundo aumentará para 6,5 milhões, em 2015, e para 7,8 milhões, em 2030 (Strong *et al.* 2007). Estudos do Banco Mundial avaliam que esse expressivo aumento da taxa de mortalidade permanecerá sendo assimétrico ao redor do globo (Strong *et al.* 2007). A Figura 23.1 mostra a tendência de óbitos por AVC, dos países mundiais divididos por extratos de renda, por milhões de pessoas, no período entre o ano 2002 a 2030. Como se pode observar, a projeção de aumento de óbitos em países de baixa e média renda é muito maior do que nos países de alta renda (Lopez *et al.* 2006; Strong *et al.* 2007).

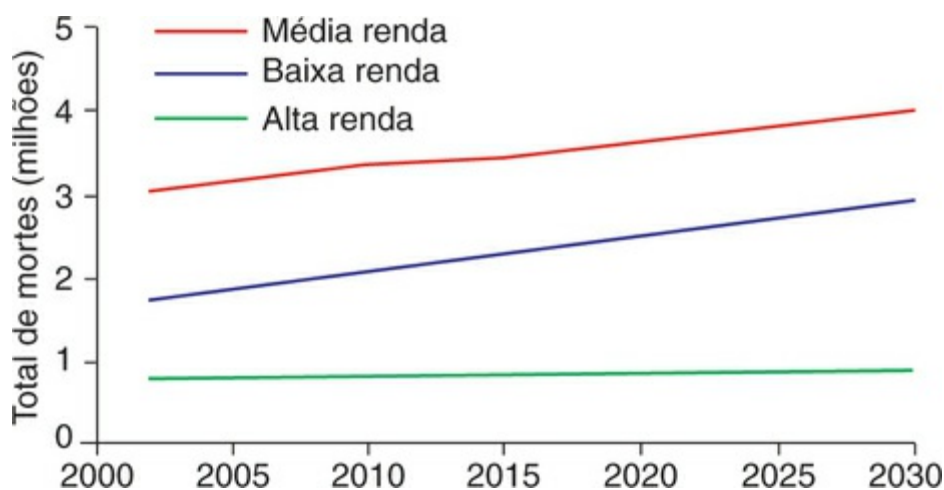


FIGURA 23.1 Projeção de morte por AVC, por extratos de renda, 2002-2030, segundo o Banco Mundial (Strong *et al.* 2007)

ENVELHECIMENTO POPULACIONAL: UM AMPLIFICADOR DO IMPACTO

Como a incidência e a mortalidade por AVC sofrem forte influência da idade e da expectativa de vida, o rápido crescimento de pessoas idosas em todo o mundo aumentará ainda mais o impacto nas taxas de morbimortalidade (Bonita, 1992). A Figura 23.2 ilustra a relação direta entre idade e incidência entre todos os subtipos de AVC (Cabral *et al.* 2009). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a população mundial acima de 65 anos está crescendo nove milhões ao ano e, para o ano de 2025, são projetados mais de 800 milhões de pessoas acima de 65 anos (Murray *et al.* 1997). Esses números são particularmente preocupantes em algumas regiões do mundo, como a América Latina e a Ásia, onde se espera aumento de 300% na população idosa (The WHO stepwise approach to stroke, 2005). Essa seria uma das razões que justificariam a estimativa de que, nas próximas duas décadas, o número total de óbitos por AVC triplique na América Latina (Wolf, 2000).

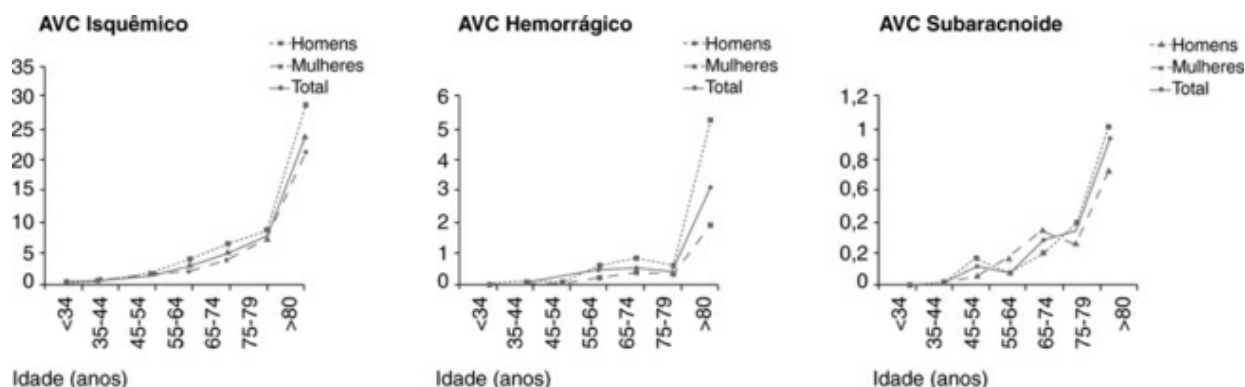


FIGURA 23.2 Taxas brutas por faixas etárias por todos os tipos de primeiro evento de AVC, em homens (linha tracejada breve), mulheres (linha contínua) e totais (linha tracejada longa), em Joinville, entre 2005 a 2006 (Cabral *et al.* 2009).

INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E TENDÊNCIAS TEMPORAIS

Se uma determinada comunidade quiser saber, por exemplo, se a velocidade de ocorrência de novos casos (um marcador da qualidade da prevenção primária), se a proporção de mortos em 30 dias (um marcador da qualidade da assistência intra-hospitalar), nos últimos anos, está em ascensão, se está estável ou em queda, ela vai precisar de estudos epidemiológicos com boa qualidade metodológica. De acordo com [Sudlow e Warlow \(1996\)](#), estudos epidemiológicos ideais são aqueles que identificam, usando critérios diagnósticos padronizados, todos os possíveis eventos cerebrovasculares ocorridos em um determinado período (numerador). A captação integral de todos esses casos em uma determinada população requer uma organização capaz de identificar os eventos em três cenários diferentes: 1. Todos os casos hospitalares; 2. Todos os óbitos (monitoramento dos atestados de óbitos); 3. Todos os casos ambulatoriais. Esse numerador deve ser dividido pela população exposta ao risco, originária de uma base populacional estável, recente, que forneça todas as faixas etárias (denominador). A [Tabela 23.1](#) resume esses aspectos.

Tabela 23.1

Critérios ideais para estudo de incidência e/ou mortalidade em acidente cerebrovascular

Definições padronizadas

- Definição de AVC da OMS
- No mínimo 80% dos diagnósticos de AVC isquêmico, hemorrágico ou de hemorragia subaracnoide confirmados por imagem de tomografia de crânio ou de ressonância magnética
- Classificar os eventos isquêmicos por subtipos (cardioembólicos, aterotrombóticos, lacunares, investigação negativa e outras causas definidas)
- Incluir o primeiro evento na vida (*first ever stroke*)

Métodos padronizados

- Captação de casos completa, populacional, baseada em múltiplas fontes de informações sobrepostas, incluindo hospitais (admissões por qualquer problema vascular agudo, estudos de imagem cerebrovascular e/ou intervenções), ambulatorios públicos e privados (incluindo checagem regular dos bancos de dados de todos os possíveis profissionais receptores) e atestados de óbito

- Desenho prospectivo, incluindo pacientes de alto risco para AVC (*hot pursuit*)
- População grande e estável (acima de 50.000 habitantes, baixo fluxo migratório)
- Seguimento do estado de vida por, no mínimo, 1 mês
- Denominador estimado a partir de método confiável (censo há menos de 5 anos)

Apresentação padronizada de dados

- Dados em anos de calendário completos; não mais de 5 anos de dados médios associados
- Dados de homens e mulheres expostos separadamente
- Recomenda-se apresentar os dados em faixas etárias específicas, incluindo intervalos de meia – idade (45–54 anos) e de idades avançadas (≥ 85 anos)
- Apresentar os intervalos de confiança das taxas (95%)

Modificado de [Sudlow e Warlow, 1996](#).

TENDÊNCIAS DA INCIDÊNCIA

Quais fatores influem a incidência, ou seja, a velocidade com que ocorrem os novos eventos? Pode-se teorizar que a incidência depende do grau de exposição e controle dos fatores de risco de cada população (incluindo aspectos socioeconômicos e ambientais); mudanças regionais na qualidade da vigilância epidemiológica e de recursos diagnósticos (melhor definição radiológica das imagens do sistema nervoso central, principalmente nos eventos mais leves); qualidade de saúde no período fetal e na primeira infância ou todos esses fatores combinados ([Feigin, 2003](#)). O estudo mais clássico de incidência de AVC, iniciado no final da década de 1970 pela OMS, foi o estudo de Monitoramento das Tendências e Determinantes em Doenças Cardiovasculares (MONICA), que incluiu vários países europeus, além dos EUA e da China. Esse consórcio produziu, durante os anos 70 e 80, uma confiável fonte de comparação de incidência, letalidade e mortalidade por AVC ([Asplund, 2005](#)). Infelizmente, nenhum país da América Latina foi incluído entre os 18 países envolvidos nessa pesquisa. Durante as décadas de 1980 e 1990 e mesmo na primeira década deste século, persistiu a quase ausência de estudos de base populacional em países de baixa e média renda ([Feigin, 2003](#)). Assim, a imensa maioria dos estudos publicados nos últimos 30 anos, feitos com metodologia “ideal”, ([Tabela 23.1](#)) foi realizada em populações de cor branca e em países de alta renda ([Feigin, 2003](#)). De modo geral, nas últimas três décadas, as taxas de incidência decaíram ou se estabilizaram nesses países e também a China ([MaCarron et al. 2006](#)).

A [Figura 23.3](#) mostra uma revisão em que, por meio de metarregressão logística, foram mapeados 56 estudos populacionais de incidência, realizada em todo o mundo, no período entre 1970 a 2008. Os círculos azuis indicam as populações que tinham estudos de tendência das taxas ao longo do tempo ([Feigin, 2009](#)).

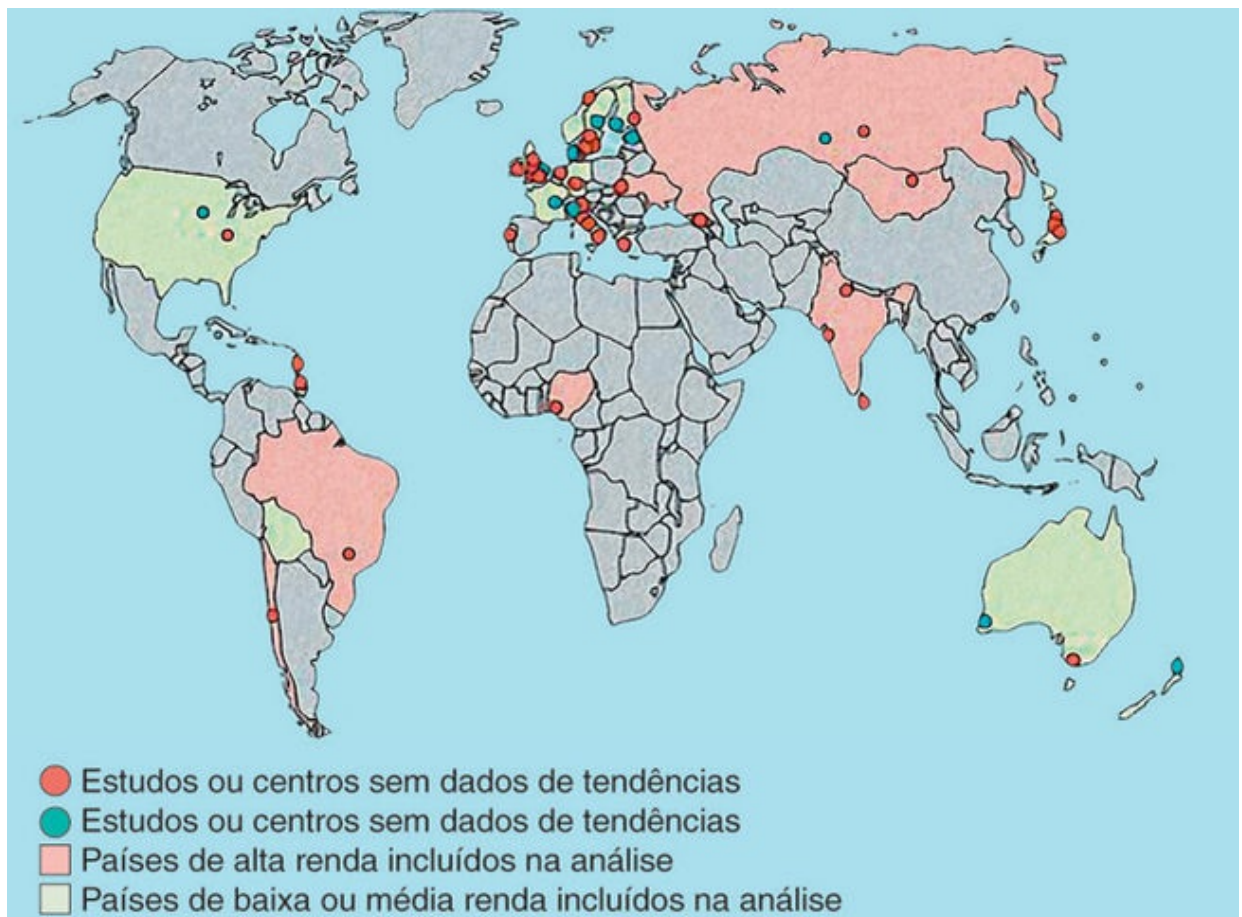


FIGURA 23.3 Mapa-múndi mostrando áreas com estudos de incidência com base populacional.

A [Figura 23.4](#) mostra as taxas de incidência de AVC, obtidas a partir de vários estudos populacionais realizados em todo o mundo, ao longo das décadas de 1970, 1980, 1990 e na primeira década do ano 2000. Essa revisão, obtida por meio de metarregressão, evidencia um padrão divergente, pois os países de baixa e média renda apresentaram aumento estatisticamente significativo de 100% nessas quatro décadas, enquanto os países de alta renda apresentaram queda também estatisticamente significativa, de 40%, no mesmo período ([Feigin, 2009](#)).

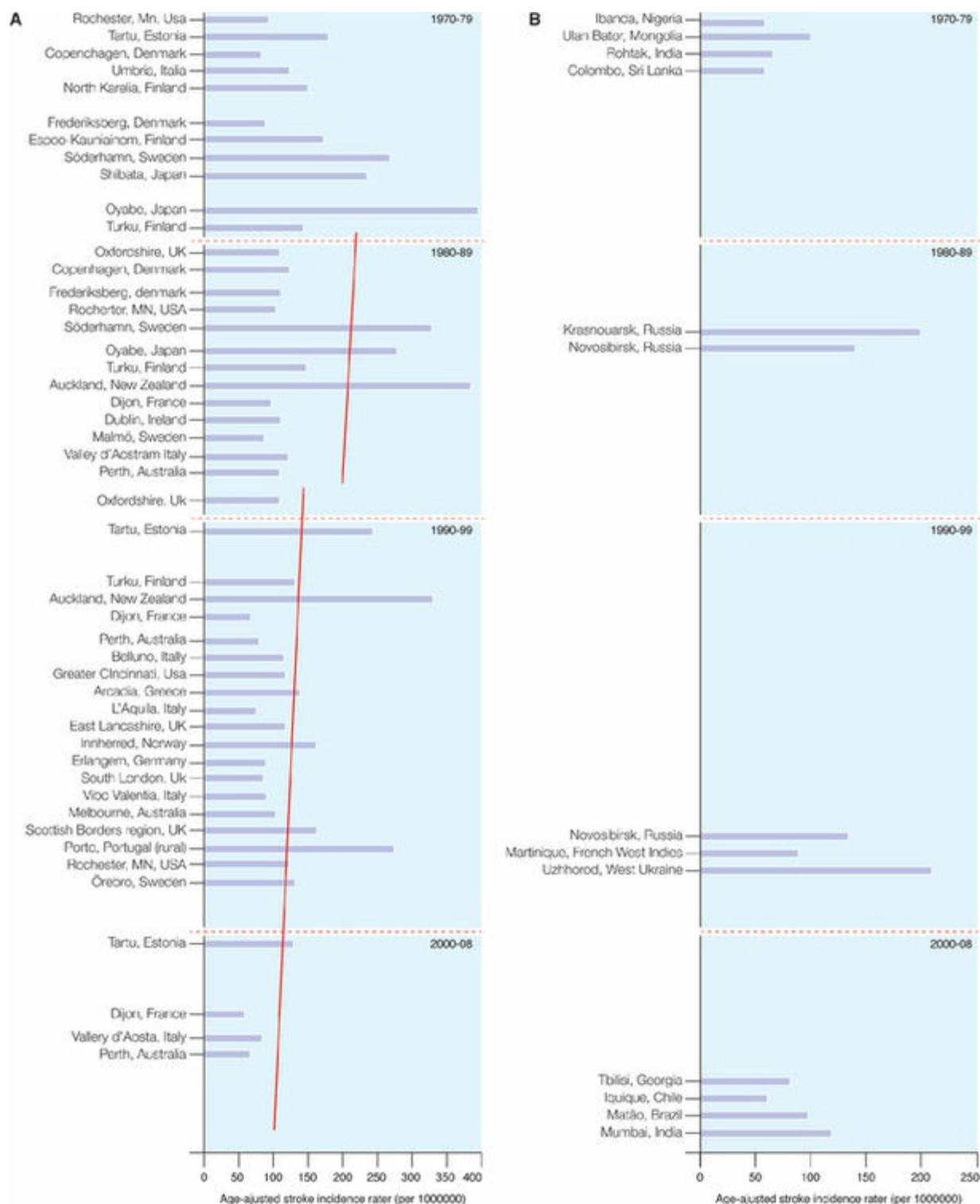


FIGURA 23.4 Taxa de incidência por AVC, ajustada por idade, por 100.000 pessoas-ano ao longo dos quatro períodos de estudo. **(A)** Países de alta renda; **(B)** Países baixa e média renda. A linha sólida indica linha de regressão de tendência. A linha de regressão é baseada na regressão da média de incidência do período de estudo. (Feigin *et al*, 2009)

TENDÊNCIAS DA MORTALIDADE

Assim como a incidência, a mortalidade nos últimos 30 anos em países desenvolvidos tem declinado, principalmente no Japão, na América do Norte e na Europa Ocidental (MaCarron *et al*. 2006) e, na

última década, também na Europa Oriental (Feigin, 2003; MaCarron *et al.* 2006). As curvas das taxas de mortalidade nos países em desenvolvimento, especialmente na América Latina, têm diminuído, ainda que menos pronunciadamente do que nos EUA e no Canadá (MaCarron *et al.* 2006). Utilizando dados oficiais de atestados de óbitos, Andre (2006) comparou as taxas de mortalidade por AVC no Brasil, no início das décadas de 1980, 1990 e no ano 2000, e mostrou que houve queda de 68,2 para 40,9 por 100.000 habitantes na maior parte do país.

TENDÊNCIAS DA LETALIDADE

Um último aspecto a ser considerado é o da letalidade, que é uma medida da eficácia do tratamento intra-hospitalar (Sarti *et al.* 2003). Em revisão de estudos populacionais realizados nos últimos 20 anos nos países desenvolvidos, a média da letalidade em 30 dias, disponível em 13 de 15 estudos populacionais, foi de 22,9% (Feigin *et al.* 2003). Dos poucos estudos que mostraram a tendência da letalidade ao longo do tempo, quatro estudos registraram declínio na letalidade, do início da década de 1970 ao início da década de 1990 (Ellekjaer, *et al.* 1997, Numminen *et al.* 1996, Morikawa *et al.* 2000, Thrift *et al.* 2001), e dois não registraram mudança (Jamrozik *et al.* 1999, Brown *et al.* 1996). São escassos os dados de letalidade em países em desenvolvimento (Feigin, 2005). No Brasil, as taxas encontradas são geográfica e numericamente distintas. Foram descritas, na década de 1980, 50%, em Salvador (Bahia); na década de 1990, 29%, em Joinville (Santa Catarina), e, na primeira década dos anos 2000, 18,5%, em Matão-SP (Lessa *et al.* 1983, Cabral *et al.* 1997, Minelli *et al.* 2007). Ainda na América Latina, foram descritas taxas de 19,3%, em 1998-9, na Martinica, Índias Francesas Oeste; 29,9%, em 2001, em Barbados, e 23,3%, em 2001-2, em Iquique, Chile (Lavados, *et al.* 2005).

A EXPERIÊNCIA DE JOINVILLE

Joinville é uma cidade com meio milhão de habitantes localizada na região nordeste de Santa Catarina, região sul do país. Em 1995, a cidade teve 320 casos de primeiro evento de AVC, com 84 óbitos nos primeiros 30 dias. Dez anos mais tarde, 2005-6, a cidade teve 759 casos de primeiro evento de AVC, com 145 óbitos nos primeiros 30 dias. Ajustando as taxas para a população mundial, Joinville apresentou, nesses 10 anos, queda estatisticamente significativa, de um terço na incidência (Figura 23.5), na mortalidade e na letalidade em 30 dias. (Cabral *et al.* 2009).

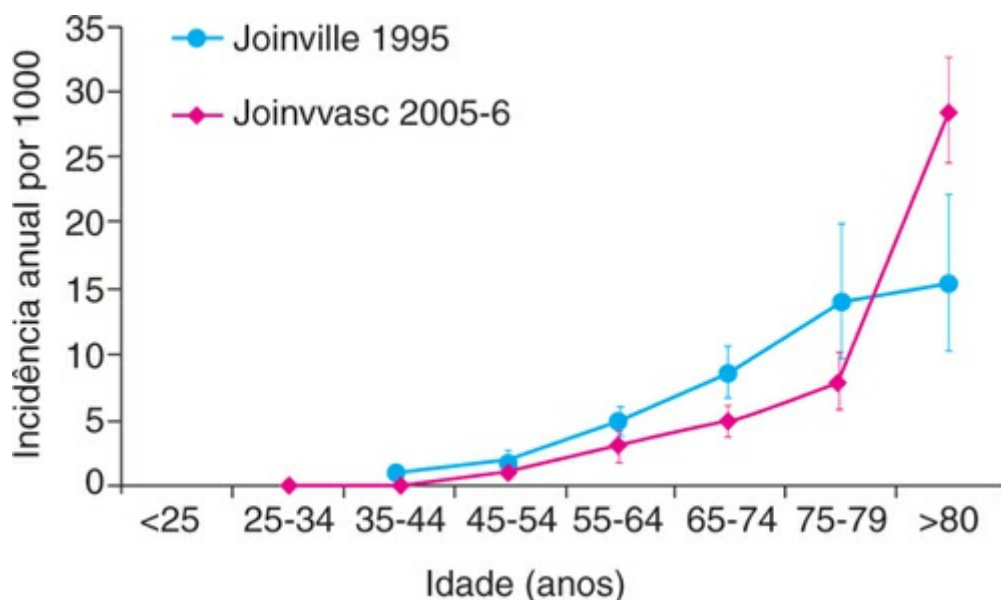


FIGURA 23.5 Incidência de primeiro evento de AVC, por faixa etária, em 1995 e no período de 2005-6. Barras verticais indicam o intervalo de confiança de 95% (Cabral et al, 2009).

Classicamente, considera-se que a mortalidade sofre influência direta das taxas de incidência e da letalidade (Asplund, 2005). No estudo MONICA, entre as populações nas quais houve decréscimo na mortalidade, um terço do decréscimo pôde ser atribuído à incidência e dois terços, à letalidade (Rothman, 2002; Asplund, 2005). Assim, é provável que o aumento do índice de desenvolvimento humano (IDH) da cidade seja o grande “responsável” pela queda em quase um terço da incidência no período (Anderson, 2009). De fato, seu IDH ocupava a 13^a colocação do país e subiu de 0.779, em 1995, para 0.857, no ano 2000. Além disso, a queda da letalidade em 30 dias de 26%, em 1995, para 19%, em 2005-6, deve estar relacionada com a qualidade da assistência intra-hospitalar (unidade de AVC) e com uma política agressiva de internação hospitalar. A Tabela 23.2 mostra que as taxas de Joinville em 2005-6 eram comparáveis com as de outras séries de base populacionais publicadas em Iquique, no Chile (Lavados, 2005), e na revisão realizada por Feigin (2004).

Tabela 23.2

Incidência anual ajustada, por 1.000 habitantes, por subtipos patológicos em Joinville, 2005–6, e em outros estudos populacionais

	Todos AVC	Infarto	Hemorragia intracerebral	Hemorragia subaracnoide
Joinville idade > 55 anos	5,8 (5,4–6,2)	4,7(4,3–5,1)	0,6 (0,5–0,8)	0,3 (0,2–0,4)
Iquique idade > 55 anos	4,9(4,3–5,5)	3,3(2,8–3,8)	0,9 (0,6–1,2)	0,16 (0,04–0,3)
Feigin idade > 55 anos	4,2–6,5	3,4–5,2	0,3–1,2	0,03–0,2

Ajustada para a população mundial Segi. IC: intervalo de confiança de 95%. (Cabral et al, 2009).

Fatores sociais e raciais explicam as diferentes susceptibilidades para AIT E AVC (Forouchi e Satter, 2006) e a variação da incidência entre os vários subtipos de AVC (Figura 23.6). Algumas dessas diferenças raciais são parcialmente causadas pelas diferenças na prevalência de fatores de risco: por exemplo, hipertensão e diabetes *mellitus* são mais comuns em negros, e doença coronariana isquêmica é mais comum em brancos (Sacco, 2001).

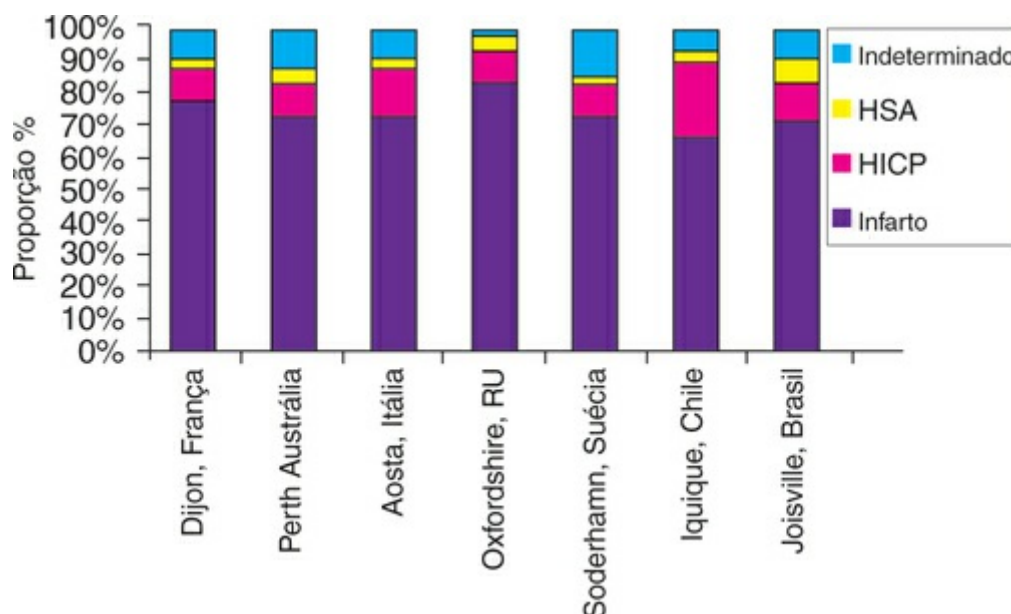


FIGURA 23.6 Proporções de subtipos de primeiro evento de AVC, causados por infarto cerebral (IC), hemorragia intracerebral primária (HICP), hemorragia subaracnoide (HSA) e infartos cerebrais de causa indeterminada (IND), realizados a partir de estudos metodologicamente “ideais” (Sudlow e Warlow, 1997).

CONCLUSÕES

A OMS tem enfatizado que estamos sendo testemunhas de uma “epidemia” de AVC em países em desenvolvimento (Feigin, 2007) e, diante da escassez de dados nestes países, existe uma “clara e urgente necessidade de mais estudos epidemiológicos, especialmente em países de baixa e média renda” (Bonita, 2004). Assim, o programa de abordagem com monitoramento escalonado em AVC (STEPS), lançado pela OMS em 2004, dentro da campanha “Iniciativa Global de AVC”, é uma tentativa de estimular novas pesquisas de base populacional, cujos resultados permitam a aplicação dos recursos de um modo mais eficiente (The WHO stepwise approach to stroke, 2005).

Em 2004, as doenças circulatórias representaram a terceira causa de internação hospitalar no sistema público de saúde, respondendo por cerca de 10% do total. (Ministério da Saúde/SE/DATASUS, 2007). Estima-se que o Brasil tenha perdido US\$ 2.7 bilhões da renda nacional por doença cardíaca, AVC e diabetes (Strong, 2007). Segundo a última estatística oficial do Ministério da Saúde (DATASUS, 2007), a doença cerebrovascular foi responsável por 8,9% de todos os óbitos ocorridos no país em 2004 (90.930/1.024.073).

A experiência de países de alta renda indica que intervenções sustentadas na prevenção primária e na secundária da doença aterosclerótica podem reduzir em até 4% a mortalidade média anual, em pessoas de 60 a 69 anos, e em até 3%, em pessoas de 70 a 79 anos. Essas faixas etárias foram as que mais evidenciaram queda na mortalidade em vários países na década de 1990, após intervenções contínuas (Strong, 2007, Yach et al. 2004, Australian Institute of Health and Welfare, 2006). Além disso, é particularmente desafiador observar que, além das medidas de intervenção na prevenção primária e na secundária, a efetiva implementação dos resultados de vários ensaios clínicos randomizados, como, por exemplo, o uso de drogas trombolíticas e de novas drogas antitrombóticas, a anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial crônica, a disseminação de unidades de AVC e a endarterectomia carotídea, possa reduzir em até 80% a incidência de AVC (Wald et al. 2003).

Entretanto, apesar de efetivos avanços na prevenção primária e na secundária da doença aterosclerótica, da assistência hospitalar, das mudanças sociais, econômicas e demográficas das últimas décadas, na maior parte do Brasil, não sabemos qual o real impacto de todos esses aspectos nas tendências históricas das taxas de morbimortalidade por AVC.

REFERÊNCIAS

- Anderson, C, Declining stroke rates in southern Brazil: a positive result of socioeconomic development? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80:705, doi: 10.1016/B978-85-352-3945-4.50030-7.
- Andre, C, Curioni, CC, Da Cunha, CB, Veras, R. Progressive Decline in Stroke Mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. *Stroke* 2006. 2006; 37:2784–2789.
- Asplund, K. What MONICA told us about stroke? *Lancet Neurology* 2005. 2005; 4(1):64–68.
- Australian Institute of Health and Welfare Mortality over the twentieth century in Australia: trends and patterns in major causes of death- Mortality Surveillance Series. No 4. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2006.
- Banford, Sandercock, M, Dennis, J, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991. 1991; 337:1521–1526.
- Bonita, R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992. 1992; 339:342–344.
- Bonita, R, The Global Stroke Initiative. *Lancet Neurology*, 2004;3:391–393.
- Brown, RD, Whisnant, JP, Sicks, JD, O'Fallon, WM, Wiebers, DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*. 1996; 27:373–380.
- Cabral NL, Gonçalves A, Longo A, Moro C, Costa G, Amaral C, Souza M, Fonseca LA, and Eluf-Neto J. Trends in Stroke Incidence, Mortality and Case-Fatality Rates in Joinville, Brazil: 1995-2006 JNNP Published Online First: 15 January 2009. doi:10.1136/jnnp.2008.164475
- Cabral, NL, Longo, AL, Moro, CHC, Amaral, CH, Kiss, HC. Epidemiologia dos acidentes cerebrovasculares em Joinville, Brasil. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1997. 1997; 55(3A):357–363.
- Duncan, BB, Schmidt, MI, Polanczyk, CA, et al. Altos coeficientes de mortalidade em população adulta brasileira: uma comparação internacional. *Rev Assoc Med Bras* 1992. 1992; 38:138–144.
- Ellekjaer, H, Holmen, J, Indredavik, B, Terent, A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996: incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke*. 1997; 28:2180–2184.
- Feigin, V, Lawes, CM, Bennett, DA, Anderson, CS. Stroke epidemiology: a review of population-base studies of incidence, prevalence and case fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology* 2003. 2003; 2:43–53.
- Feigin, VL, Lawes, CMM, Bennett, DA, Barker-Collo, SL, Parag, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009; 8:355–369.

Feigin, VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005. 2005; 365:2160–2161.

Feigin, VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? *Lancet Neurology*. 2007; 6:94–97.

Fons, AL, III. Epidemiology of cerebral vascular disease. In: Merritt R.O., ed. *Survey Report, Cerebral Vascular Study Group, United States National Institute of Neurological Disorders and Blindness*. St Louis, Missouri: Bardgett Printing and Publishing; 1961:24–30. [24-30.].

Fons, AL, III. Epidemiology of cerebral vascular disease. In: O'Leary J.L., ed. *Survey Report, Cerebral Vascular Study Group, United States National Institute of Neurological Disorders and Blindness* 1965. St Louis, Missouri: Bardgett Printing and Publishing; 1965:25–36.

Goldstein, M. Historical perspective. In: *Stroke: populations, cohorts and clinical trials*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1993:6–9. [p. 6-9.].

Gomes, MM, Becker, RA. Tendências da mortalidade por doenças cerebrovasculares no Brasil 1979-1986. *Rev Bras Neurol* 1986. 1986; 26(supl 1):5S–9S.

Hatano, S. (1976). Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. *Bull WHO*. 1976; 54:541–543.

Jamrozik, K, Broadhurst, RJ, Lai, N, Hankey, GJ, Burvill, PW, Anderson, CS. Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, western Australia. *Stroke*. 1999; 30:2105–2111.

Kurtzke, JF. Epidemiology of cerebrovascular disease. In: McDowell F.H., Caplan LR., eds. *Cerebrovascular Survey Report for the Joint Council Subcommittee on Cerebrovascular Disease, National Institute of Neurological Diseases and Stroke*. New York: Burke Rehabilitation Center Press; 1985:1–34. [New York, 1985.].

Laurenti, R, Fonseca, LAM. A mortalidade por doenças cardiovasculares no município de São Paulo em um período de 30 anos. *Arq Bras Cardiol* 1976. 1976; 29:85–89.

Lavados, PM, Sacks, C, Prina, L, et al. Incidence, 30 day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2 year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet* 2005. 2005; 365:2206–2225.

Lessa, I, Bastos, CA. Epidemiology of cerebrovascular accidents of Salvador, Bahia, Brazil. *Bull Pan Am Health Organ* 1983. 1983; 17:230–292.

Lessa, I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 1999. 1999; 4:509–518.

Lopez, AD, Mathers, CD, Ezzati, M, Jamison, DT, Murray, CJ. Global burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006. 2006; 367:1747–1757.

Lotufo, PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *São Paulo Med J* 2005. 2005; 1:3–4.

Lotufo, PA. Mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil. *Revista Bras Hiperten* 2000. 2000;

7:389–391.

Mansur, AP, Souza, MFM, Favarato, D, et al. Stroke and Ischemic Heart Disease Mortality Trends in Brazil from 1979 to 1996. *Neuroepidemiology* 2003. 2003; 22:171–179.

McCarron, MO, Davey Smith, G, McCarron, P. Secular stroke trends: early life factor and future prospects. *Q J Med.* 2006; 99:117–122.

Minelli, C, Fen, LF, Minelli, DPC. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke.* 2007; 38:2906–2911.

Ministério da Saúde/SE/DATASUS Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SAI. Número total de internações por doença. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/sas/area.cfm?id_area=875, 2004. [Acessado em Dezembro, 2007.].

Morikawa, Y, Nakagawa, H, Naruse, Y, et al. Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area: the Oyabe study. *Stroke.* 2000; 31:1583–1587.

Murray, CJL, Lopez, AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease. *Lancet* 1997. 1997; 349:1269–1276.

Numminen, H, Kotila, M, Waltimo, O, Aho, K, Kaste, M, Declining incidence and mortality rates of stroke in Finland from 1972 to 1991: results of three population-based stroke registers. *Stroke* 1996; 27:1487–1491

Puffer, RR, Griffith, WG. Características de la mortalidad urbana. Washington: OMS, 1968; . [Public Cient. N 151, 1968.].

Rothwell, PM, Giles, MF, Chandratheva, A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007; 370:1432–1442.

Sacco, RL. Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001. 2001; 57:S31–S32.

Saposnik, G, Del Brutto, OH. Stroke in South America. A Systematic Review of Incidence, Prevalence and Stroke Subtypes. *Stroke* 2003. 2003; 34:2103–2107.

Sarti, C, Stegmayr, B, Tolonen, H, Mähönen, M, Tuomilehto, J, Asplund, K. for the WHO MONICA Project Are Changes in Mortality From Stroke Caused by Changes in Stroke Event Rates or Case Fatality? *Results From the WHO MONICA Project Stroke.* 2003; 34:1833–1841.

Shimada, A, Kamiyama, S, Caminha, JAN, et al. Regional differences of death from chronic diseases in Rio Grande do Sul, Brazil, 1970-1976. *Soc Sci Med* 1981. 1981; 15D:187–198.

Souza, MFM, Alencar, AP, Malta, DC, Moura, L, Mansur, AP. Análise de séries temporais da mortalidade por doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares, nas cinco regiões do Brasil, no período de 1981 a 2001. *Arq Bras Cardiol* 2006. 2006; 87:735–740.

Strong, K, Mathers, C, Bonita, R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurology*

2007. 2007; 6:182–187.

Sudlow, CL, Warlow, CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996. 1996; 27:550–558.

The WHO stepwise approach to stroke Overview and Manual (version2.0). Noncommunicable Diseases and Mental Health. World Health Organization. Disponível em:

www.who.int/entity/ncd_surveillance/steps/en. [Acessado em novembro, 2005.].

Thrift, AG, Dewey, HM, Macdonell, RAL, McNeil, JJ, Donnan, GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the north east Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke*. 2001; 32:1732–1738.

United States Health Service Cerebrovascular disease and epidemiology: a workshop. Public Health Monograph No 76. Washington, DC: Government Printing Office, 1966. [Government Printing Office].

Wald, NJ, Law, MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003. 2003; 326:1419.

Wityk, RJ, Lehman, D, Klag, M, et al. Serial assessments of acute stroke using NIH Stroke scale. *Stroke* 1994. 1994; 25:362–365.

Wolf, CDA. The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000. 2000; 6:256–286.

Yach, D, Hawkes, C, Gould, CL, Hofman, KJ. The global burden of chronic diseases. *JAMA* 2004. 2004; 291:2616–2622.

CAPÍTULO 24

Classificação do AVC Isquêmico

Marco Py e Ayrton Roberto Massaro

O reconhecimento da etiologia do acidente cerebral vascular isquêmico (AVCI) é fundamental para direcionar o tratamento específico. O médico responsável pelo atendimento ao paciente deve identificar o possível mecanismo envolvido no evento isquêmico para definir o tratamento agudo e, principalmente, as estratégias de prevenção da recorrência de novos eventos vasculares.

PRINCIPAIS SUBTIPOS DE AVC ISQUÊMICO

AVCI aterotrombótico ou aterosclerose de grandes artérias

Na doença aterosclerótica, associada a importantes fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e tabagismo, geralmente há comprometimento de artérias maiores, como a artéria carótida. O infarto pode estar localizado na região cortical ou subcortical, apresentar tamanhos variáveis e estar relacionado com a circulação carotídea ou vertebrobasilar. Nesses pacientes, é possível identificar diferentes mecanismos, como embolia arterial com oclusão arterial distal ou hipoperfusão e isquemia do território distal limítrofe. A embolia arterial está relacionada com a presença de placas de ateroma nas artérias proximais. Na história clínica desses pacientes, geralmente encontramos quadros isquêmicos encefálicos prévios – ataque isquêmico transitório (AIT) ou AVCI – no mesmo território arterial do AVC atual. Algumas vezes, é possível encontrar ateromas ocasionando obstrução de artérias perforantes, ou estenoses das artérias intracranianas, como artéria cerebral média e artéria basilar.

Ainda com relação à doença aterosclerótica, é importante documentar a presença de placas ou estenoses no território arterial envolvido. O estudo da morfologia da placa – tamanho, presença de calcificação, aspecto da superfície (regularidade, ulcerações), relação com vasos adjacentes e mensuração das estenoses – bem como das alterações hemodinâmicas e perfusionais, são importantes para definir as estratégias de tratamento e prevenção.

Por meio do ecocardiograma transesofágico, é possível ainda detectar a ateromatose do arco aórtico entre as causas etiológicas do AVCI associado à doença aterosclerótica.

AVCI lacunar ou infarto de pequenas artérias

Os pacientes com infarto lacunar apresentam mais frequentemente a hipertensão arterial entre os principais fatores de risco vascular. As síndromes lacunares típicas nesses pacientes incluem síndromes motoras ou sensitivas puras, hemiparesia/hemiataxia, disartria associada a *clumsy-hand*, que traduzem a topografia das pequenas lesões isquêmicas (< 15 mm) no território dominante das pequenas artérias perforantes, mais comumente, na região da cápsula interna, tálamo e ponte, sem comprometimento cortical.

Embolia cardíaca

O AVCI associado à embolia de origem cardíaca é reconhecido, frequentemente, em pacientes com quadro clínico de início súbito, geralmente cortical, comprometendo a circulação anterior, especialmente a artéria cerebral média, ou a circulação posterior na região do topo da artéria basilar. Nesses pacientes, é possível identificar fonte cardíaca de alto e médio riscos, como, por exemplo: estenoses e próteses valvares, fibrilação atrial, infarto recente do miocárdio, cardiomiopatia dilatada, doença de Chagas, mixoma atrial, endocardite bacteriana, aneurisma do septo atrial e forame oval patente. A presença de embolias sistêmicas concomitantes pode colaborar para o diagnóstico.

AVCI de causas pouco frequentes

Etiologias menos frequentes também podem ser identificadas, dependendo, principalmente, da faixa etária do paciente e da ausência dos fatores de risco vasculares e das etiologias descritas anteriormente. Pode estar relacionado com arteriopatias não ateroscleróticas, como displasia fibromuscular, doença de moyamoya, dissecação arterial ou, ainda, doenças infecciosas (sífilis, AIDS) e vasculites inflamatórias focais e/ou sistêmicas. A avaliação hematológica também deve ser realizada, especialmente para identificar possíveis fatores trombóticos, como a presença de anticorpos antifosfolípidos ou trombofilias hereditárias e anemia falciforme.

Quadro 24.1 Subtipos do acidente vascular cerebral isquêmico

Aterotrombose ou aterosclerose de grandes artérias
Lacuna ou infarto de pequenas artérias
Embolia cardíaca
Causas pouco frequentes
Origem indeterminada ou criptogênico

AVCI de origem indeterminada ou criptogênico

Quando não for possível identificar uma etiologia para o AVCI entre as categorias anteriores, este deve ser designado AVCI criptogênico ou de origem indeterminada. É importante salientar a necessidade de exaustiva e precoce investigação, pois estudos incompletos e tardios podem comprometer não somente a identificação correta da causa do AVC isquêmico, mas também a conduta clínica.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS DE AVC ISQUÊMICO

A classificação dos subtipos de AVCI deve basear-se na anamnese e no exame clínico do paciente, associados às informações obtidas por meio de exames complementares, identificando síndromes vasculares e topografias arteriais específicas. Esses exames devem ser realizados o mais brevemente possível, de maneira sequencial durante a fase aguda, para permitir a identificação do mecanismo do AVC isquêmico.

Ultrassonografia e métodos neurorradiológicos

A integração das informações obtidas pelos métodos neurorradiológicos e ultrassonográficos permite melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do AVC isquêmico, dos quais depende a escolha do tratamento adequado.

A tomografia de crânio é o exame inicial de escolha na maioria dos serviços e permite a diferenciação entre a lesão isquêmica e hemorrágica. Contudo, a ressonância magnética do encéfalo é um método mais sensível do que a tomografia de crânio para a detecção da lesão isquêmica aguda por meio de técnicas de difusão. Esses métodos de imagem são úteis para identificar o território vascular envolvido e avaliar o tamanho da lesão isquêmica, auxiliando no esclarecimento do mecanismo do AVC. Por exemplo, lesões pequenas e profundas sugerem comprometimento das artérias perforantes, enquanto lesões isquêmicas múltiplas em diferentes territórios sugerem embolia de origem cardíaca. O uso associado da ressonância magnética com o estudo de perfusão permite identificar os casos com estenoses ou oclusões arteriais e eventos hemodinâmicos.

A associação da ultrassonografia das artérias carótidas e vertebrais e do Doppler transcraniano com outros métodos não invasivos, como a angiografia por ressonância magnética ou por tomografia, tem sido cada vez mais utilizada, proporcionando maiores sensibilidade e especificidade na identificação de estenoses ou oclusões arteriais. A angiografia por tomografia permite identificar as alterações presentes nas paredes das estenoses ateroscleróticas, enquanto a ressonância magnética realizada com técnicas específicas pode identificar os casos associados à dissecação arterial.

A ultrassonografia das artérias carótidas e vertebrais permite avaliar a presença e as características das placas ateroscleróticas, trombose e possíveis dissecações arteriais. Contudo, tanto esse método quanto o Doppler transcraniano são dependentes do examinador. O Doppler transcraniano pode colaborar na identificação de pacientes com anemia falciforme e elevado risco vascular. Sinais ultrassonográficos sugestivos de microêmbolos podem ser detectados em pacientes com potencial fonte embólica cardíaca durante monitoração contínua. Além disso, a injeção de solução salina agitada em uma veia periférica permite reconhecer os pacientes com risco de embolia paradoxal durante a monitoração contínua da artéria cerebral média pelo Doppler transcraniano.

A angiografia cerebral por cateterismo, apesar de ser um importante método para o diagnóstico da maioria das alterações vasculares, é invasivo. Por essa razão, está indicado como método diagnóstico na avaliação de etiologias menos frequentes e em situações controversas, como nas arteriopaties não ateroscleróticas.

Avaliação cardíaca

Existe relação importante entre os eventos vasculares encefálicos e as doenças cardíacas. Algumas vezes, o infarto do miocárdio e o AVCI podem ocorrer simultaneamente e, na maioria das vezes, os fatores de risco vasculares alteram tanto a circulação cerebral quanto a coronariana. A investigação cardíaca varia de acordo com a suspeita clínica, mas o eletrocardiograma deve ser realizado em todo paciente com AVC isquêmico. Ele é útil para identificar as principais causas de embolia, como a fibrilação atrial, ou pode sugerir algumas etiologias, como a doença de Chagas ou mesmo a doença coronariana. A monitoração contínua (Holter) está indicada em alguns casos sintomáticos com palpitação, ou nos pacientes com alto risco de arritmias, como os pacientes idosos que apresentam fibrilação atrial, muitas vezes intermitente.

O ecocardiograma transtorácico deve ser realizado inicialmente para avaliar possíveis causas embólicas, como as miocardiopatias, ou a presença de alterações valvares. Caso persista a suspeita de embolia, o ecocardiograma transesofágico está indicado. Esse exame é útil para identificar fontes de origem no átrio esquerdo e no arco aórtico. Nos casos de suspeita de embolia paradoxal, é possível identificar comunicação direita-esquerda. A procura deve ainda incluir endocardite de origem bacteriana

ou não, áreas acinéticas, além da realização de ressonância do coração nos casos duvidosos. Na suspeita de dissecação da aorta, o ecocardiograma transesofágico ou a tomografia de tórax deve ser realizado com urgência.

Avaliação laboratorial

Devem ser realizados inicialmente nos pacientes com AVC isquêmico: hemograma, VHS, plaquetas, tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada e fibrinogênio. A avaliação bioquímica deve incluir glicemia, função renal e hepática, perfil lipídico, ácido úrico e eletroforese de proteínas. Os estudos hematológicos mais específicos devem ser reservados para casos selecionados, como trombofilias em pacientes jovens sem outra etiologia definida ou na presença de trombose venosa prévia ou, ainda, história familiar de trombose. Quando houver suspeita de doença hematológica, deverão ser utilizados outros exames específicos, como, por exemplo, a eletroforese de hemoglobina na suspeita clínica de anemia falciforme. Em casos selecionados, deve ser realizada a dosagem de homocisteína. Os estudos endocrinológicos devem ser reservados aos casos nos quais há suspeita clínica, como, por exemplo, estudo dos hormônios tireoideanos em pacientes com fibrilação atrial. Os estudos imunológicos e sorológicos estão indicados, principalmente, quando há sinais sugestivos de vasculite ou em situações epidemiológicas, como na doença de Chagas ou na sífilis.

Em casos selecionados, o exame do líquido cefalorraquiano é necessário após a investigação prévia, como, por exemplo, na avaliação de vasculites. Os estudos genéticos estão indicados em casos raros com história familiar sugestiva, como na doença CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*).

SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DO AVC ISQUÊMICO

Vários sistemas de classificação dos subtipos de AVCI são conhecidos. A classificação do NINDS – *Stroke Data Bank* foi derivada da classificação original *Harvard Stroke Registry*. Ela divide o AVCI em aterotrombótico e embolia de origem arterial, embolia cardíaca, lacuna, e AVCI de causas raras ou de origem indeterminada. Essa classificação restringe o AVC de causa aterotrombótica aos casos com estenoses mais significativas, podendo subestimar o impacto desse tipo de AVC na população estudada. O AVCI lacunar, por outro lado, é classificado sem o auxílio de novas técnicas, como a ressonância magnética por difusão, que permite diferenciar os AVC isquêmicos de pequenas artérias de outras possíveis etiologias das síndromes lacunares. Além disso, métodos como o ecocardiograma transesofágico não eram utilizados de rotina, o que permite a inclusão de um número elevado de AVC de causas indeterminadas, muitos deles de origem cardíaca.

Desde 1993, a maioria dos neurologistas utiliza a classificação proposta pelos investigadores do ensaio clínico TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*). A classificação TOAST é a que até então melhor definiu os grandes subtipos de AVC isquêmico: aterosclerótico de grandes artérias, doença de pequenas artérias, cardioembólico, causas pouco frequentes e indeterminado. Nessa classificação, os infartos lacunares foram definidos pela síndrome clínica e pelo tamanho do infarto; além disso, a avaliação cardíaca deve afastar fonte embólica, e a avaliação das artérias cervicais deve afastar estenoses ipsilaterais maiores do que 50%. Contudo, uma lesão isquêmica pequena, única e profunda, devido à estenose aterosclerótica do segmento M1 da artéria cerebral média, pode ser inadequadamente classificada como doença de pequenas artérias se o médico não tiver o cuidado de avaliar a artéria cerebral média. As embolias de origem cardíaca são classificadas de acordo com o risco. Consequentemente, um médico desatento poderá valorizar a presença de um forame oval patente, em paciente com dissecação distal da artéria vertebral que foi investigado tardiamente. O AVCI

de causa indeterminada é o grupo mais heterogêneo do sistema de classificação TOAST. Pacientes com pelo menos duas causas potenciais podem ser agrupados com aqueles que realizam investigação incompleta e em conjunto com pacientes que apresentam doença aterosclerótica de artérias cervicais inferior a 50%. No entanto, os subtipos de AVC isquêmico, definidos pelos critérios TOAST, foram relacionados com a recorrência precoce e tardia de AVC e a mortalidade em estudos clínicos.

A classificação CCS (*Causative Classification System for Ischemic Stroke*) permite uma classificação etiológica causal e fenotípica, aumentando a confiabilidade da classificação TOAST por meio de um algoritmo (<http://ccs.mgh.harvard.edu>). Essa classificação identifica a associação causal, levando-se em consideração a abrangência da avaliação diagnóstica nos subtipos descritos anteriormente. Por exemplo, a ausência de ecocardiograma pode não alterar o subtipo em paciente com fibrilação atrial e embolia cardíaca, porém pode diminuir o nível de confiança em paciente com aterosclerose de grandes artérias. As dificuldades presentes nas classificações anteriores foram incorporadas nas definições dos subtipos, como nos infartos de pequenas artérias, que são considerados somente quando há evidência de lesão única inferior a 20 mm no maior diâmetro, clinicamente relevante, e localizada nas regiões estratégicas das artérias perfurantes, sem envolvimento da artéria de origem. Após essa identificação, a classificação CCS define cada um desses subtipos em três subcategorias, de acordo com o peso da evidência causal: evidente, provável e possível. Essas estimativas de risco são utilizadas para ordenar os possíveis mecanismos e identificar a causa mais provável.

A classificação ASCO é uma classificação fenotípica, na qual os pacientes podem ser categorizados em mais de um subtipo etiológico, a depender do potencial causal em relação aos possíveis mecanismos de AVC isquêmico. Algumas categorias são relacionadas com o evento isquêmico, enquanto outras não apresentam relação causal. Os pacientes são avaliados inicialmente e definidos de acordo com as quatro categorias de AVCI (aterosclerose – A; doença de pequenas artérias – S; doença cardíaca – C; e outras causas – O). Essa classificação define os subtipos de maneira diferente à descrita nos sistemas anteriores. Por exemplo, um diagnóstico definitivo de aterotrombose é considerado quando há aterosclerose em artéria clinicamente relevante, causando mais de 70% de estenose ou inferior a 70% com estenose associada a tromboluminal. A relação causal é quantificada por meio da graduação em três níveis: 1 – definitivamente uma causa potencial do AVC isquêmico; 2 – relação causal incerta; 3 – pouco provável haver relação direta (mas a doença existe). Os pacientes podem ainda ser graduados em grau 0, quando não há doença presente, ou 9, quando a investigação etiológica foi insuficiente para estabelecer uma graduação. Além disso, de acordo com a investigação diagnóstica realizada, os achados podem ser categorizados em 3 níveis: A – demonstração direta por método padrão ouro; B – evidência indireta; C – evidência incerta.

AVCI é uma doença heterogênea, com mais de 150 causas conhecidas, muitas ainda criptogênicas. No entanto, mesmo com sistemas de classificação de AVCIs mais sofisticados, há ainda necessidade de neurologistas experientes, que, ao realizarem exame clínico e neurológico cuidadoso do seu paciente, poderão identificar com precisão o mecanismo mais provável do AVCI e indicar a conduta mais adequada.

REFERÊNCIAS

Adams, HP, Jr., Bendixen, BH, Kappelle, LJ, Biller, J, Love, BB, Gordon, DL, Marsh, EE, III. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definition for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24:35–41.

Amarenco, P, Bogousslavsky, J, Caplan, LR, Donnan, GA, Hennerici, MG. New approach to stroke subtyping the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27:502–508.

Ay, H, Furie, KL, Singhal, A, Smith, WS, Sorensen, AG, Koroshetz, WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005; 58:688–697.

Foulkes, MA, Wolf, PA, Price, TR, Mohr, JP, Hier, DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988; 19:547–554.

Massaro, AR. From C Miller Fisher to MRI: Searching for stroke mechanisms. *Neurology*. 2010; 74:1016–1017.

Mohr, JP, Caplan, LR, Melski, JW, Goldstein, RJ, Duncan, GW, Kistler, JP, Pessin, MS, Bleich, HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978; 28:754–762.

CAPÍTULO 25

Síndromes Vasculares Isquêmicas

Soraya Pulier da Silva, Daniel de H. Christoph, Julien Bogousslavsky e Gabriel R. de Freitas

O suprimento sanguíneo de territórios cerebrais é feito por artérias específicas. Sendo assim, sabendo-se que o déficit neurológico resultante de uma isquemia cerebral focal reflete o território acometido, torna-se, por vezes, possível predizer, com base na clínica do paciente, qual ramo arterial foi acometido.

O conjunto de sinais e sintomas decorrentes da isquemia cerebral depende não só da artéria acometida, mas também da presença de circulação colateral, do local da oclusão no vaso (proximal ou distal), de variações anatômicas no polígono de Willis e de variações na porção do território cerebral irrigada por cada artéria. Logo, a lesão vascular cerebral nem sempre se apresenta como uma síndrome clínica característica.

Com as novas técnicas de neuroimagem, como a ressonância magnética (RM), tornou-se possível uma melhor correlação entre a clínica apresentada e a região anatômica da lesão encefálica.

O acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH), por envolver territórios de mais de uma artéria e por estar geralmente acompanhado de edema causando efeito de massa no tecido ao redor, torna a correlação anatomoclínica mais difícil.

As síndromes isquêmicas cerebrais podem ser divididas em síndromes da circulação anterior, quando a isquemia ocorre na artéria carótida interna (ACI) ou seus ramos, e síndromes da circulação posterior, quando acomete as artérias cerebrais posteriores, vertebrais, basilar ou seus ramos.

ARMADILHAS NA AVALIAÇÃO CLÍNICA

Identificar se a isquemia ocorreu na circulação anterior ou posterior, e se acometeu a região cortical ou subcortical é de suma importância, uma vez que tanto o manejo quanto o prognóstico são diferentes.

Os possíveis erros ao avaliar um paciente com isquemia cerebral são:

- Considerar sintomas isolados para localizar a lesão isquêmica. A vertigem, por exemplo, sinal clássico de isquemia na circulação posterior, pode ocorrer na lesão do córtex vestibular, que é irrigado pela artéria cerebral média (ACM).
- Obstruções hemodinamicamente significativas da ACI, por sua vez, podem ocasionar sintomas clássicos vertebrobasilares devido ao efeito do “roubo carotídeovertebrobasilar”.
- Isquemias bilaterais em território carotídeo podem mimetizar AVC de circulação posterior.
- Quando o território carotídeo é suprido por circulação colateral, através da artéria comunicante posterior (ACoP), êmbolos provenientes do sistema vertebrobasilar podem ocasionar isquemia em território carotídeo.
- Infarto no território da artéria cerebral posterior (ACP) pode simular clínica de artéria cerebral média pelo acometimento do ramo posterior da cápsula interna, ou de fibras motoras do tronco cerebral.
- Em pacientes com padrão fetal de circulação cerebral, na qual a ACP se origina da ACI, isquemias no

território posterior podem ser secundárias a doença carotídea.

Assim, o conjunto dos sinais e sintomas deve ser levado em consideração no momento de julgar o possível território afetado.

A diferenciação entre isquemia cortical e subcortical também não é simples, principalmente na fase aguda, quando os sintomas podem progredir com o tempo.

CIRCULAÇÃO ANTERIOR

Artéria cerebral anterior

Anatomia e território vascular

A artéria cerebral anterior (ACA) se origina na porção clinoide anterior da ACI. Desse ponto essa artéria segue pela fissura inter-hemisférica, onde, através da artéria comunicante anterior (ACoA), que pode ser única (60%) ou múltipla (40%), se anastomosa com a ACA contralateral. Esse segmento arterial, que se inicia na origem e termina no encontro com a ACoA, é denominado segmento A1 ou proximal. Após a ACoA denominamos segmento A2 ou pós-comunicante.

Desses segmentos se originam pequenas artérias que irão suprir a substância perfurada anterior, a área subfrontal, a superfície dorsal do quiasma óptico, a área supraquiasmática e o hipotálamo.

Os ramos corticais principais da ACA são as artérias orbitofrontal, frontopolar, frontais internas anterior, média e posterior, paracentral, pré-cuneal, parieto-occipital, calosomarginal e pericalosa posterior. Estas são responsáveis pela irrigação dos três quartos anteriores da superfície medial do hemisfério cerebral, incluindo a superfície médio-orbitofrontal, o polo frontal e uma faixa da superfície hemisférica lateral ao longo da borda superior cerebral, além dos quatro quintos anteriores do corpo caloso.

A artéria recorrente de Heubner pode-se originar de A1 ou da porção proximal de A2. Ela penetra na substância perfurada como ramo único ou múltiplo e supre a parte anterior do núcleo caudado, o terço anterior do putâmen, uma parte do segmento externo do globo pálido, o ramo anterior da cápsula interna e, em graus variados, o fascículo uncinado e a região olfatória.

A anatomia do polígono de Willis é variada, sendo particularmente comum a ocorrência de hipoplasia do segmento A1 de uma das ACAs, sendo a porção distal de ambas as artérias suprida pelo segmento A1 contralateral, através da ACoA.

Etiologia e frequência

Infartos da ACA correspondem de 0,6% a 3% dos casos de AVCI agudo. Como a ACA, através da ACoA, pode suprir o lado cerebral oposto, obstruções proximais desse vaso podem ser assintomáticas.

Em caucasianos, a causa embólica de origem cardíaca ou arterial é a mais comum, enquanto entre os orientais a aterosclerose intracraniana predomina.

Apresentação clínica

Alteração de força ocorre em quase todos os pacientes. Classicamente, a paresia envolve os membros inferiores, embora acometimento faciobraquial já tenha sido descrito. Paresia facial isolada após isquemia do núcleo caudado também já foi observada. O acometimento da artéria recorrente de Heubner, comprometendo o suprimento sanguíneo ao joelho e o ramo anterior da cápsula interna, pode acarretar pronunciada paresia em face e braço. Grande variabilidade no território cortical da ACA já foi demonstrada, inclusive incluindo neste as áreas correspondentes a face e braço. Infarto de ambas ACAs causa paraparesia.

Alterações de sensibilidade ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sempre associada a hemiparesia e com a mesma distribuição desta no corpo.

A isquemia do córtex orbitofrontal pode causar reflexo de preensão palmar no membro contralateral.

Incontinências fecal e, mais comumente, urinária podem ocorrer em lesões isquêmicas extensas acometendo as partes medial e superior do lobo frontal.

A lesão da área motora suplementar parece ser crucial para causar distúrbios da fala. O mutismo inicial, que pode ocorrer após lesão em qualquer hemisfério, e a afasia motora transcortical, secundária a lesão no hemisfério esquerdo, são ocasionalmente vistos.

Distúrbios neuropsicológicos são comuns e incluem negligência motora e espacial, síndrome de desconexão calosa e transtornos do humor. Na síndrome de desconexão calosa, descrita em 1962, os estímulos provenientes do hemisfério direito não conseguem chegar, devido à lesão das fibras de conexão, às áreas responsáveis pela práxis ideomotora e linguagem no hemisfério esquerdo. Com isso, o paciente pode apresentar comprometimento da habilidade para executar movimentos com a mão esquerda (apraxia ideomotora), anomia tátil e/ou agrafia com a mesma mão.

Vários distúrbios do humor já foram observados, como confusão mental aguda, síndrome de desinibição, com euforia, risos inapropriados ou abulia (falta de espontaneidade para ação ou fala) em lesões unilaterais, até mutismo em bilaterais.

O mutismo acinético pode ocorrer em infartos bilaterais do território da ACA. Nesse caso, apesar da integridade das funções motoras e sensitivas, o paciente permanece em estado de ausência de fala, de movimentos voluntários, expressão emocional e resposta limitada a um estímulo. Clínica semelhante pode acontecer em infartos profundos dessa artéria, envolvendo o núcleo caudado e estruturas ao seu redor devido à interrupção dos circuitos corticosubcorticais.

Na síndrome da mão alienígena, o paciente apresenta movimentos involuntários do membro, com frequência contrários à sua vontade. Esta pode ser secundária a lesão da área motora suplementar, giro do cíngulo anterior, córtex pré-frontal e corpo caloso anterior, sendo nesse caso chamada mão alienígena frontal, ou apenas por lesão do corpo caloso anterior, denominada mão alienígena calosa. O primeiro caso se caracteriza pelo acometimento da mão dominante, associando-se a *grasping* e *grouping* e manipulação compulsiva de objetos. Já no segundo caso, predomina um conflito intermanual.

Outros movimentos involuntários, como asterix, relacionado com pequena lesão na região pré-frontal, e parkinsonismo devido a lesão extensa na área motora suplementar ou giro do cíngulo já foram descritos.

Artéria coróideia anterior

Anatomia e território vascular

A artéria coróideia anterior (AchA) geralmente emerge da ACI, pouco acima da origem da artéria comunicante posterior (ACoP), embora também possa originar-se da bifurcação da ACI, da ACM e da ACoP. Essa artéria se dirige posteriormente e se divide nos ramos perfurantes, que suprem os dois terços posteriores do ramo posterior da cápsula interna, o segmento interno do globo pálido e o tálamo ventrolateral, e no ramo superficial. Este último é responsável por nutrir o trato e as radiações ópticas, parte do corpo geniculado lateral e parte do lobo temporal, local onde a mesma penetra para suprir o plexo coroide e, então, se anastomosar com a artéria coróideia posterior.

Etiologia e frequência

Um estudo com 100 pacientes consecutivos, que sofreram infarto em território das artérias perfurantes

do sistema carotídeo, demonstrou que em 23% dos casos o território acometido era da AChA. A maioria dos pequenos infartos da AChA é provavelmente secundária a doenças de pequenos vasos, tendo a hipertensão arterial como principal fator de risco isolado. Já as grandes isquemias no território desse vaso têm como etiologia mais comum a doença de grandes artérias e a cardioembolia.

Apresentação clínica

A tríade hemiplegia, hemianestesia e hemianopsia, descrita em 1925 por Foix, foi considerada a apresentação clássica do infarto da AChA por um período. Com a tomografia computadorizada (TC), o seu espectro clínico foi ampliado. Redução da força muscular está quase sempre presente e acomete geralmente a face, o braço e a perna contralaterais, com intensidade imprevisível.

Síndromes lacunares, como a síndrome motora ou sensitiva pura, e hemiparesia-ataxia são comuns em pacientes com pequenos infartos da AChA.

Déficit no campo visual é o sinal mais inconsistente da tríade e, quando presente, tende a ser temporário e pode ser ocasionado por isquemia em três locais distintos:

- Trato óptico, causando hemianopsia incongruente.
- Corpo geniculado lateral, causando hemianopsia e poupando o setor horizontal, ou quadrantopsia superior, poupando a mácula.
- Radiações ópticas, causando hemianopsia homônima, poupando o território macular.

Sinais corticais como negligência visual, anosognosia, apraxia e impersistência motora não são raros e geralmente decorrem de isquemias acometendo grande parte do território.

Mutismo pseudobulbar é raramente atribuído a pequena área de infarto acometendo ramo posterior da cápsula interna e globo pálido medial.

Artéria cerebral média

Anatomia e território vascular

A ACM se origina da bifurcação da ACI, na porção final medial da fissura silviana, lateralmente ao quiasma óptico. O seguimento horizontal (M1) geralmente dá origem a cinco a 17 pequenas artérias, que são os ramos lenticuloestriados de Duret. Esses ramos suprem parte do corpo e cabeça do núcleo caudado, a parte superior do ramo anterior, o joelho e a parte anterior do ramo posterior da cápsula interna, o putâmen e o globo pálido lateral. Esse tronco da ACM se divide, então, em duas porções, uma anterior (ou superior) e outra posterior (ou inferior). Estes ramos passam pela ínsula, formando o segmento M2 (insular), que termina no sulco circular da ínsula. Neste ponto se origina o segmento M3 (opercular), que segue sobre a superfície da fissura silviana, formando então o segmento M4 (cortical), que se estende pela superfície cortical. Desta última porção partem os ramos medulares, que penetram na substância branca dos hemisférios cerebrais até próximo aos ventrículos laterais.

O segmento cortical da ACM é responsável por nutrir a maior parte da superfície lateral dos hemisférios cerebrais, incluindo toda a superfície insular e opercular, a parte lateral da superfície orbital do lobo frontal e o lobo temporal, além da porção lateral da superfície inferior do lobo temporal.

Os ramos medulares são responsáveis pela nutrição do centro semioval.

- Infarto completo e superficial da ACM

Etiologia e frequência

Infartos acometendo todo o território da ACM, ou apenas a região nutrida por seus ramos superficiais, decorrem geralmente de cardioembolia ou doenças de grandes vasos. Embora nesses casos a aterosclerose *in situ* do tronco da ACM seja rara, pode ter frequência um pouco maior em

afrodescendentes e orientais.

Apresentação clínica

- Infartos completos da ACM

São infartos graves, caracterizados por hemiplegia acometendo face, braço e perna, com hemianestesia e hemianopsia homônima contralaterais à lesão, além de desvio da cabeça e do olhar conjugado para o lado da isquemia. Afasia global estará presente nas lesões do hemisfério esquerdo, enquanto que heminegligência e distúrbio visuoespacial ocorrerão na do direito.

Do primeiro ao quarto dia geralmente ocorre rebaixamento do nível de consciência, secundário ao edema cerebral. O prognóstico é ruim, com apenas 10% dos casos tendo vida independente após 1 ano do evento.

- Infarto do território superficial da ACM

O envolvimento de todos os ramos superficiais, poupando apenas o território profundo da ACM, é raro. A clínica é semelhante à do infarto completo dessa artéria, exceto por menor comprometimento motor e sensitivo dos membros inferiores. O prognóstico é um pouco melhor. Lesões do hemisfério esquerdo caracterizam-se por afasia global ou de Broca e apraxia ideomotora. Algumas alterações de comportamento podem ocorrer após isquemia do hemisfério direito, como anosognosia, negligência espacial esquerda, impersistência motora, apraxia para se vestir e constitucional, extinção a dupla estimulação, confusão aguda e prosopoagnosia. Aprosódia, caracterizada por fala monótona, sem inflexões emocionais, é menos comum.

- Infarto dos ramos superficiais anteriores

Clinicamente esses pacientes se apresentam com paresia faciobraquiocrural, hipoestesia no mesmo território do déficit motor e desvio conjugado do olhar para o lado da isquemia (Tabela 25.1). Hemianopsia é rara. Após isquemia em hemisfério esquerdo, afasia de Broca pode ser observada seguindo um período inicial de mutismo. Depressão é comum em isquemia do lobo frontal esquerdo.

Tabela 25.1

Achados clínicos em infartos isolados de ramos da divisão anterior da artéria cerebral média

Artéria	Território	Apresentação Clínica
Orbitofrontal	Porção orbital dos giros frontais médio e inferior e parte inferior do lobo frontal	"Síndrome de Lúria pré-frontal": perda da capacidade de programação, comportamento de imitação, reflexo de Grasp, perseveração, apatia e abulia
Pré-central	Partes anterior e média do giro pré-central, parte posterior do giro frontal médio e parte orbital superior do lobo frontal	Paresia braquial proximal, "síndrome de Lúria pré-motora": incapacidade de exercer tarefas motoras sucessivas, impersistência motora Lesões no hemisfério esquerdo: afasia motora transcortical
Sulco central	Sulco pré-central posterior e metade anterior do giro pós-central	Paresia faciobraquial, com perda da sensibilidade, ou fraqueza isolada do braço e mão com leve perda sensitiva. Raramente, alteração da sensibilidade quiro-oral isolada (síndrome opercular posterior de Bruyn) Lesão esquerda: leve afasia de Broca Lesão bilateral: paralisia pseudobulbar (síndrome de Foix-Chavany-Marie)
Parietal anterior	Giro pós-central posterior, parte parassagital do sulco central, parte anterior do giro parietal inferior, giro supramarginal, partes superior e medial do giro temporal	Síndrome pseudotalâmica de Foix-Roussy: perda da sensibilidade faciobraquiocrural predominante em membro superior, associada a distúrbios neuropsicológicos. Raramente síndrome opercular quiro-oral Lesão esquerda: afasia de condução, apraxia ideomotora Lesão direita: heminegligência espacial e sensitiva

- Infarto dos ramos superficiais posteriores da ACM

Quando o infarto dessa região causa alteração da força, essa tende a ser leve e acometer apenas face e braço contralaterais, da mesma forma que a alteração sensitiva, que geralmente está acompanhada de extinção tátil do lado oposto. Hemianopsia homônima ou quadrantanopsia superior são encontradas em quase todos os pacientes. Afasia de Wernicke, geralmente secundária a infarto no hemisfério esquerdo, pode evoluir para afasia de condução, na qual o paciente tem a compreensão e

fala preservadas, porém não é capaz de repetir.

O infarto no hemisfério direito causa diversos distúrbios neuropsicológicos, sendo os mais comuns negligência espacial esquerda, apraxia construcional, extinção a dupla estimulação e *delirium* com agitação grave (Tabela 25.2).

Tabela 25.2

Achados clínicos em infartos isolados de ramos da divisão posterior da artéria cerebral média

Artéria	Território	Apresentação clínica
Parietal posterior	Parte posterior dos lobúlos parietais superior e inferior, incluindo o giro supramarginal	Síndrome sensitiva cortical: astereognosia, agrafestesia, perda da propriocepção Lesão esquerda: afasia de Wernicke; síndrome de Gerstmann (desorientação direito-esquerda, agnosia digital, acalculia e agrafia); afasia com anomia Lesão direita: extinção, negligência espacial
Angular	Porção posterior dos lobúlos parietais superior e inferior, porção inferior do giro occipital lateral e porções variáveis dos giros supramarginal e angular	Hemianopsia ou quadrantopsia inferior contralateral, paresia transitória Lesão esquerda: síndrome de Gerstmann isolada, ou acompanhada por afasia de Wernicke, afasia sensitiva transcortical ou afasia com anomia Lesão direita: extinção, negligência espacial, assomatognosia, apraxia construcional Lesão bilateral: síndrome de Balint (apraxia dos movimentos oculares, ataxia óptica, simultaneagnosia)
Temporal (cinco artérias temporais: temporo-occipital, temporal posterior, temporal média, temporal anterior e temporo-polar)	Parte inferior do giro occipital lateral, giro temporal superior, médio e inferior	Hemianopsia ou quadrantopsia superior contralateral, paresia e perda da sensibilidade transitórias Lesão esquerda: afasia de Wernicke isolada ou acompanhada por hemianopsia direita. Lesão direita: extinção, negligência espacial, apraxia construcional, estado confusional com agitação. Lesão bilateral: surdez específica para palavras ou cortical

- Infarto do território profundo da ACM

Esses eventos decorrem da obstrução das artérias lenticuloestriadas. Podem ser divididos, de acordo com o tamanho da área lesada, em pequeno ou grande infarto.

- Infarto pequeno (lacunar)

É secundário ao envolvimento do território correspondente a uma artéria lenticuloestriada. Tem como etiologia a lipo-hialinose, embora ateromatose e oclusão embólica de pequenos vasos também possam ocorrer. Nos exames de neuroimagem esse tipo de isquemia aparece como lesões com menos de 1,5 cm, conhecidas como lacunas.

Os achados clínicos são estereotipados, podendo ser chamados de síndromes lacunares clássicas. Estas síndromes compreendem o comprometimento motor puro envolvendo face, braço e perna, a alteração sensitiva pura, sintomas sensitivomotores, hemiparesia associada a ataxia e disartria associada a mão desajeitada.

Cabe lembrar que infartos restritos ao joelho da cápsula interna podem lesar o trato corticopontino, cursando com hemiparesia de face e língua do lado oposto, associada a disartria (síndrome do joelho capsular superior). Por outro lado, a lesão das conexões talamofrontais tem sido proposta para explicar o estado confusional agudo, com flutuação do nível de consciência, também visto após lesão do joelho da cápsula interna (síndrome do joelho capsular inferior). Também podem ocorrer distúrbios do movimento.

O prognóstico é bom, e a morte geralmente não é decorrente diretamente da sequela neurológica.

- Infarto grande profundo ou estriatocapsular

Esse infarto é geralmente ocasionado por cardioembolia ou doença de grandes artérias. A oclusão do tronco da ACM causa infarto do território de todas as artérias lenticuloestriadas. O córtex é poupado

devido às artérias colaterais, via anastomoses transcorticais e transdurais. A neuroimagem mostra lesão em forma de vírgula (*comma-shaped infarcts*). Esses infartos são responsáveis por 1% a 6% de todos os AVCIs.

A apresentação clínica mais comum é a hemiparesia, com hemi-hipoestesia associada a achados de lesão cortical. Afasia, apraxia e negligência estão presentes em dois terços dos casos.

O prognóstico é intermediário entre o AVC lacunar e o corticossubcortical. Fatores de bom prognóstico incluem ser mais jovem, ausência de sinais corticais e ausência de doença hemodinamicamente significativa na arteriografia cerebral.

- Infarto do centro semioval

É causado pelo acometimento das artérias medulares e pode ser dividido em dois grupos, de acordo com a extensão do infarto: pequena e grande área de infarto.

- Infarto pequeno

É o tipo mais comum (72%). Tende a ser redondo ou oval, com diâmetro máximo de 1,5 cm. A hipertensão e o diabetes são fatores de risco comuns, enquanto doença carotídea está raramente associada. Sendo assim, podemos sugerir que esse tipo de isquemia está relacionado com a doença de pequenos vasos.

O déficit neurológico encontrado é compatível com as síndromes lacunares, podendo apresentar-se com alteração sensitivomotora, hemiparesia faciobraquiocrural ou parcial, ou hemiparesia-ataxia. Cabe lembrar que com frequência esses infartos são silenciosos, sendo identificados acidentalmente.

- Infarto grande

Nesse caso o território de mais de uma artéria medular é envolvido, tendo diâmetro maior que 1,5 cm. A área acometida tende a ter formato irregular, e sua margem mais externa acompanha a borda interna do córtex. Obstrução carotídea ipsilateral superior a 50% é comum nesse caso (80%), sugerindo etiologia hemodinâmica. Porém, em muitos casos, embolia de fonte arterial ou cardíaca não pode ser formalmente excluída.

A clínica apresentada por esses pacientes é semelhante aos casos de infarto em território superficial da ACM. O déficit é marcado por hemiparesia importante, acometendo principalmente face e membro superior, associada à alteração sensitiva de mesma localização. Podem ter ainda afasia (hemisfério dominante) ou distúrbio visuoespacial (hemisfério não dominante).

CIRCULAÇÃO POSTERIOR

Artéria cerebral posterior

Anatomia e territórios vasculares

As ACPs se originam da bifurcação da artéria basilar, na junção pontomesencefálica. Partindo deste ponto circundam o mesencéfalo, anastomosam-se com as artérias comunicantes posteriores (ACoP), e então se dividem nos ramos corticais. Em cerca de 24% das pessoas, uma das ACPs se origina da ACI, sendo denominado padrão fetal. Podemos dividir essa artéria em seguimento P1, que se estende da bifurcação da basilar à origem da ACoP, e P2, da ACoP à divisão em ramos corticais.

Do segmento P1 se originam as artérias interpedunculares, talamoperfurantes (ou paramedianas mesencefálicas) e coroidal posterior medial. Estas são responsáveis pela irrigação da maior parte da região medial do tálamo e mesencéfalo. As talamoperfurantes nutrem a região anterior e parte da posterior do tálamo, a região posterior da cápsula interna, o hipotálamo, substância negra, núcleo rubro e parte profunda rostral do mesencéfalo. Já o segmento P2 dá origem às artérias talamogeniculada (inferolateral) e coroidal posterior lateral, responsáveis pelos territórios do pulvinar do tálamo, o corpo geniculado lateral, pequena porção do polo temporal e plexo coroide dos ventrículos laterais. A região

polar do tálamo é irrigada pela artéria tuberotalâmica (ou polar), que geralmente se origina da ACP.

Os ramos corticais compreendem a artéria temporal posterior, a parieto-occipital e a calcarina, suprindo a parte inferomedial do lobo temporal e medial do lobo occipital, incluindo a área visual primária.

- Infarto distal (cortical) e proximal (talâmico) da ACP

Infarto cortical

Etiologia e frequência

De todos os casos de infarto, 10% acometem a ACP, e, desses, a maioria acomete o território cortical. Etiologia embólica está presente em 70% dos casos, sendo principalmente de fonte cardíaca ou arterial. A estenose da ACP ocorre em apenas 10% dos pacientes. Na maioria dos casos (86%) ocorre envolvimento do território da artéria calcarina.

Características clínicas

Praticamente todos os pacientes (90%-97%) têm sintomas visuais, referindo perda de metade do campo visual, o que pode ser a única alteração apresentada. Alucinações na região do hemicampo visual comprometido são comuns. Em uma série de 117 pacientes, a hemianopsia homônima foi o déficit visual mais comum (67%), seguida da quadrantanopsia (22%) e do déficit bilateral (4%). Cegueira cortical foi observada em 4% dos pacientes. O paciente pode ter ainda hemiacromatopsia (incapacidade de reconhecer as cores no campo visual acometido) ou acromatopsia (incapacidade completa de reconhecer as cores). Palinopsia (perseveração visual) não é comum, porém é específica de infarto occipital. Cefaleia está presente em metade dos pacientes e sugere infarto dessa artéria.

Cerca de 40% dos pacientes têm queixas sensitivas, mais comumente acometendo face e mão, devido ao envolvimento talâmico ou da substância branca ao seu redor. A hemiparesia, geralmente transitória e leve, está presente em um quarto dos pacientes.

Diversos distúrbios neuropsicológicos podem ocorrer, sendo os mais comuns a alteração da memória, da linguagem (afasia sensitiva transcortical, afasia amnésica) e negligência visual. Em um estudo retrospectivo incluindo 76 pacientes com infarto do território cortical da ACP, três preenchiavam critérios para afasia sensitiva transcortical, tendo apenas infarto nesse território. Todos mostraram acometimento do lobo temporal ventromedial, córtex calcarino e tálamo no hemisfério dominante. Cinco outros pacientes com anomia, mas com compreensão e conteúdo da fala preservados (afasia amnésica), tinham lesões semelhantes, mas sem envolvimento talâmico.

Após infarto no hemisfério esquerdo, a incapacidade de ler sem outra alteração da linguagem (alexia pura ou alexia sem agrafia) pode ser observada, sendo específica desse local de lesão. Essa também é considerada síndrome de desconexão, com o envolvimento do corpo caloso impedindo que o estímulo do córtex visual direito chegue ao giro angular esquerdo. Alexia com agrafia pode ocorrer no infarto do hemisfério esquerdo, mas também pode ser vista em lesões posteriores da ACM. Na dislexia verbal o paciente consegue nomear as letras, conseguindo estratégias para reconhecer as palavras, sendo um quadro clinicamente mais leve. Afasia de condução e anomia para cores são ocasionalmente vistas. Agnosia visual pode ser encontrada em pacientes com lesões extensas do hemisfério esquerdo. Alguns pacientes podem ter agnosia restrita para cores. Distúrbios da memória verbal e da aprendizagem são geralmente vistos após lesão temporomesial. Estado confusional pode ocorrer. Lesões no hemisfério direito podem cursar com negligência visual, amnésia visual, apraxia construcional e desorientação espacial.

Pacientes com lesões bilaterais podem ter cegueira cortical com anosognosia (síndrome de Anton),

que pode ser acompanhada de *delirium* hiperativo e amnésia grave. A síndrome de Balint, caracterizada por simultagnosia (incapacidade de ver toda a cena de uma só vez), ataxia óptica e apraxia ocular, resulta de infartos corticais bilaterais acima da fissura calcarina. Prosopagnosia (incapacidade de reconhecer faces) está presente nas lesões bilaterais abaixo dessa fissura.

Infartos da ACP podem mimetizar os da ACM em até um quinto dos casos. A apresentação clínica de hemiparesia com hipoestesia, hemianopsia, negligência visuoespacial e afasia podem ocorrer nos dois casos.

Enquanto pacientes com infarto do território superficial da ACP geralmente têm bom prognóstico, existe risco de letalidade maior naqueles que apresentam lesão do mesencéfalo. Esses apresentam pior desfecho funcional, e o déficit motor tende a ser mais grave. As sequelas mais comuns são visuais e neuropsicológicas.

Infarto talâmico

Etiologia e frequência

Infartos restritos ao tálamo correspondem a 11% dos casos de AVCI. Excetuando o infarto paramediano bilateral, que é muito sugestivo de etiologia cardioembólica, o envolvimento de uma das demais regiões talâmicas não é associado a uma causa específica.

Estudos clinicorradiológicos e anatômicos sugerem ser apropriado dividir o infarto talâmico em quatro grupos, com base nos quatro principais territórios arteriais. Infartos inferolaterais são os mais comuns (45%), seguidos dos paramedianos (35%), polar (12,5%) e coroidal posterior (7,5%). Sequelas tardias nos sobreviventes estão geralmente relacionadas com alteração neuropsicológica e, menos comumente, dor persistente.

Apresentação clínica

Infarto inferolateral

O território inferolateral ou talamogeniculado é suprido pelas artérias talamogeniculadas, que se originam do seguimento P2 das ACPs. Esta região engloba os núcleos ventrolateral, ventroposterior (ventroposterolateral, ventroposteromedial e ventroposteroinferior) e ventromediano. O núcleo ventrolateral faz conexões com cerebelo, córtex motor e pré-frontal. O ventroposterolateral recebe conexões do lemnisco medial e das vias espinotalâmicas, enquanto o ventroposteromedial recebe das vias trigeminotalâmicas.

A apresentação clínica mais comum é a alteração sensitiva pura. Esse déficit pode acometer todo o dimídio contralateral, mas também pode ser parcial, com distribuição quiro-oral, quiropodo-oral ou padrão pseudoradicular. Dejérine e Roussy descreveram que dor, semanas a meses após o evento, pode ocorrer (anestesia dolorosa).

Em alguns casos o infarto pode acometer a porção adjacente da cápsula interna, levando a hemiparesia associada a perda da sensibilidade. Hemiataxia não é incomum na lesão desse território. A mão contralateral à lesão pode apresentar distonia, principalmente em pacientes com importante perda da sensibilidade, e ataxia (mão talâmica).

Alterações de comportamento, como disfunção executiva e alterações cognitivas, como afasia, são geralmente subdiagnosticadas. O comprometimento das funções executivas relacionadas com planejamento, iniciação e regulação de uma ação direcionada a um objetivo pode causar incapacidade

a longo prazo. Ao contrário da amnésia, essas alterações não estão restritas a uma estrutura talâmica específica. Afasia é raramente relatada.

Infarto paramediano

O território paramediano é suprido pelas artérias talamoperfurantes, que se originam do segmento A1 das ACPs. Este território é formado pelos núcleos dorsomedial e intralaminar. Quando a artéria tuberotalâmica não existir, as talamoperfurantes podem assumir a nutrição do seu território vascular (região talâmica anterior), sendo um infarto dessas artérias, nesse caso, devastador.

A síndrome clínica clássica apresentada por esses pacientes com infarto unilateral é caracterizada por perda aguda ou rebaixamento da consciência, geralmente transitória, frequentemente seguida por distúrbio neuropsicológico, com limitação da mirada superior do olhar, com poucas anormalidades motoras ou sensitivas.

O infarto paramediano bilateral não é incomum, correspondendo a pelo menos um terço dos infartos talâmicos paramedianos. Isso decorre da frequente nutrição de ambos os territórios paramedianos por um pedículo paramediano unilateral (artéria de Percheron). As alterações neurológicas e neuropsicológicas são geralmente mais severas, e com duração mais prolongada, que na lesão unilateral. As alterações neuropsicológicas e comportamentais peculiares incluem mutismo acinético, “demência talâmica” e perda da autoativação psíquica (síndrome do robô)⁵. As alterações de comportamento se tornam aparentes quando o paciente melhora do rebaixamento da consciência. Estas consistem principalmente em distúrbios de personalidade, com comportamento desinibido, associado a apatia, perda da autoativação e amnésia. Algumas alterações distintas de personalidade, como síndromes de desinibição, já foram relatadas, as quais podem ser difíceis de distinguir de patologias psiquiátricas. Psicose cíclica e *delirium* maníaco também já foram relatados. O paciente pode ainda fazer comentários e brincadeiras inapropriadas e apresentar confabulações. Após lesão unilateral, porém mais comumente após bilateral, o paciente se torna apático e sem espontaneidade, como se tivesse perdido os estímulos motor e afetivo. Pacientes com acometimento extenso dos núcleos parafascicular e centromediano aparentam estar despertos, não respondem e se tornam ativos apenas após estímulo vigoroso, o que representa perda grave da autoativação. Demência após lesão cerebral isquêmica única é rara, mas pode ocorrer após infarto talâmico, principalmente se for bilateral paramediano ou anterior. O diagnóstico é feito quando o comprometimento da atenção e a apatia se resolvem. Isquemias talâmicas paramedianas se associam à hipersonia, que, quando é significativa, indica lesão bilateral ou unilateral se estendendo ao subtálamo.

Infarto polar

O território anterior, tuberotalâmico ou polar, é geralmente suprido pela artéria tuberotalâmica ou polar, que se origina da ACoP ou, em um terço dos pacientes, pelas talamoperfurantes ou paramedianas. Esse território é formado pelo núcleo anterior. As alterações clínicas são principalmente neuropsicológicas. Infartos no hemisfério esquerdo estão associados aos mesmos distúrbios de afasia vistos nas afasias subcorticais em geral, enquanto os do direito causam heminegligência e alteração do processamento visuoespacial. Em alguns poucos casos, lesão unilateral esquerda, e mais frequentemente bilateral, podem cursar com amnésia aguda como principal sintoma. Distúrbios sensitivomotores, quando presentes, são leves e transitórios.

Amnésia anterógrada é um achado frequente e pode persistir por alguns anos após o AVC. Em alguns casos o comprometimento visuoespacial é proeminente após lesões do hemisfério direito e

comprometimento verbal após lesões no esquerdo. Logo após o infarto os pacientes apresentam flutuação do nível de consciência. Alterações de personalidade persistentes incluem desorientação no tempo e espaço, euforia, apatia e falta de espontaneidade. Lesões do hemisfério esquerdo cursam com distúrbio da linguagem, caracterizado por anomia com diminuição da fluência verbal, comprometimento da compreensão e parafasias, que podem ser hipofônicas e sem conteúdo coerente.

Infarto coroidal posterior

Esse território é suprido pelos ramos lateral e medial da artéria coroidal posterior. O pulvinar é o principal componente do núcleo posterior.

Os três seguintes sintomas neurológicos são os achados mais importantes do infarto dessa região: disfunção visual, incluindo quadrantanopsia superior ou inferior, ou, mais tipicamente, sectoranopsia horizontal, hemissíndrome sensitivomotora e alterações neuropsicológicas. Movimentos involuntários, como coreoatetose de início agudo, também podem ocorrer. Aparentemente nenhuma síndrome específica de comportamento resulta de lesão nessa região.

Artérias basilar e vertebrais

Infarto do tronco encefálico

Suprimento sanguíneo e territórios vasculares

As principais artérias que nutrem o tronco encefálico incluem as vertebrais (AV), espinal anterior, cerebelar posteroinferior (ACPI), basilar (AB), cerebelar anteroinferior (ACAI), cerebelar superior (ACS), ACP, ACoP e AChA. As colaterais provenientes dessas artérias são divididas em quatro grupos: anteromedial, anterolateral, lateral e posterior.

A origem do suprimento arterial varia em cada nível do tronco:

1. Bulbo:

- os grupos anteromedial e anterolateral se originam da AV e artéria espinal anterior;
- o grupo lateral se origina da ACPI, AV, AB e ACAI;
- o grupo posterior se origina da ACPI, na parte superior do bulbo, e da artéria espinal inferior, na parte inferior deste.

2. Ponte:

- os grupos anteromedial e anterolateral se originam da AB;
- o lateral, da ACAI e AB (artérias pontinas laterais);
- o grupo posterior tem origem na ACS.

3. Mesencéfalo:

- a AB supre a região paramediana, principalmente na porção ventral, enquanto a ACS é responsável pela região laterodorsal dos dois terços caudais através dos ramos circunferenciais.

A contribuição da ACP aumenta no sentido inferossuperior, com a metade superior do mesencéfalo sendo suprida por ramos diretos da AB distal e ACP proximal. A ACP supre o grupo anteromedial. As artérias colicular e coroidal posteromedial são a principal origem dos grupos anterolateral e lateral. O grupo posterior é suprido pela ACS, colicular e coroidal posteromedial. A coroidal anterior e a ACP também podem suprir o grupo anterolateral.

Infarto bulbar

Pode ser dividido em síndromes medial, lateral e na combinação das duas (infarto hemibulbar).

Infarto bulbar lateral

Etiologia e frequência

Também chamado de síndrome de Wallenberg, é um dos infartos de tronco mais comuns e corresponde a 2% dos infartos. É causado principalmente por oclusão da AV e/ou da ACPI. Geralmente essa oclusão resulta de aterosclerose, mas dissecação da AV pode ser uma causa importante em pacientes jovens.

Apresentação clínica

A síndrome de Horner (ptose palpebral, miose, enftalmia e anidrose na hemiface) ipsilateral pelo acometimento das fibras simpáticas pode ser vista em 95% dos pacientes, geralmente de forma incompleta. Ataxia ipsilateral de membros também é comum e decorre da lesão do trato espinocerebelar ou corpo restiforme, ou de um infarto cerebelar associado. Alteração da sensibilidade da hemiface ipsilateral, sempre envolvendo a sensação de dor, temperatura e tato fino, também costuma estar presente, provavelmente secundária ao envolvimento do núcleo do trato descendente do nervo trigêmeo. O reflexo corneopalpebral está geralmente ausente. Dor facial, usualmente descrita como queimação, é comum e geralmente se localiza ao redor dos olhos ou em toda a face. Leve paresia facial ipsilateral pode ser vista em alguns pacientes, mas sua causa não está clara. Disartria, disfagia e disfonia podem ocorrer como resultado da fraqueza ipsilateral do palato e das cordas vocais por lesão do núcleo ambíguo. Perda da sensibilidade contralateral em tronco e extremidades pode estar presente devido a lesão do trato espinotalâmico. Vertigem é comum, sendo causada por lesão no núcleo vestibular ou nas suas conexões. Várias anormalidades oculares, como nistagmo, desalinhamento ocular (*skew deviation*), com hipotropia e diplopia ipsilateral, e lateropulsão ocular para o lado do infarto, podem ser observadas. Soluções por vezes estão presentes, o que é atribuído ao envolvimento do centro respiratório. Não é possível prever quando há lesão cerebelar associada com base apenas nos achados clínicos.

Infarto bulbar medial

Etiologia e frequência

A síndrome de Déjérine é rara, aparecendo em um de 28 casos de infarto bulbar em um estudo. A causa da isquemia é geralmente aterotrombose da AV ou da artéria espinal anterior.

Apresentação clínica

Hemiparesia contralateral (raramente ipsilateral) e hemi-hipoestesia poupando a face são os sintomas mais comuns. Paresia lingual ipsilateral, ou movimentos desajeitados da língua, podem ocasionalmente ser observados.

Infarto hemibulbar

Também denominado síndrome de Reinhold, esse tipo de lesão é raramente visto. Embora tenha sido erroneamente aceito que a síndrome Babinski-Nageotte corresponda a lesão envolvendo o hemibulbo, na verdade esta inclui todos os sintomas da síndrome de Wallenberg associados a hemiparesia contralateral. A síndrome clínica clássica da lesão desse território é uma combinação dos sintomas dos infartos bulbar lateral e medial. Quando o déficit motor é ipsilateral ao infarto, sugere que a dissecação da AV é o mecanismo do AVC. Enquanto a aterosclerose predomina no segmento distal da AV, a

dissecção mais frequentemente envolve as segunda e terceira porções desse vaso, afetando, portanto, os ramos inferiores da artéria e causando hemiparesia ipsilateral.

Infarto pontino

Etiologia e frequência

O infarto pontino corresponde a 15% dos infartos da circulação posterior. Doenças dos ramos da AB são a causa mais comum (44%) e se associam a extensos infartos ventrais, com sintomas graves. Doenças de pequenos vasos (25%) estão geralmente associadas a pequenos infartos na região ventral ou tegmento da ponte.

Apresentação clínica

O infarto pontino é classificado em quatro grupos principais.

1. Infarto ventromedial

Associado a hemiparesia moderada a grave, isolada ou acompanhada por ataxia homolateral (hemiparesia ataxia). Alguns pacientes também podem apresentar ataxia crural contralateral.

2. Infarto ventrolateral

Geralmente se apresenta com hemiparesia leve, por vezes associada a ataxia homolateral. A síndrome de disartria e mão desajeitada também pode ser vista. Alguns pacientes podem apresentar sinais leves de envolvimento do tegmento, como anormalidades oculares, vertigem e alteração da sensibilidade.

3. Infarto tegmental

Geralmente se apresenta com vertigem, diplopia, alterações do movimento ocular, paralisias de nervos cranianos, alteração de sensibilidade no tronco e extremidades e discreto déficit motor.

4. Infarto ventrotegmental bilateral

Associado a paralisia pseudobulbar aguda e disfunção sensitivomotora uni ou bilateral. Infartos ventrais extensos bilaterais podem causar síndrome de encarceramento (*locked-in syndrome*), caracterizada por tetraplegia, diplegia facial, paralisia da musculatura da faringe e paralisia do movimento do olhar horizontal, sem perda da consciência. O paciente só consegue se comunicar por meio de códigos, piscando os olhos e com o movimento vertical destes.

O prognóstico em curto prazo foi bom em dois terços dos pacientes de um estudo que incluiu pacientes com infartos pontinos isolados. Entretanto, o subgrupo de pacientes com extensos infartos ventrais teve desfecho menos favorável, com boa recuperação em apenas um terço dos casos.

Infarto do mesencéfalo

Etiologia e frequência

Esse tipo corresponde a 8% dos infartos da circulação posterior. Doença da AV (27%), cardioembolia (23%) e doença de pequenos vasos (23%) foram causas igualmente comuns em um estudo.

Apresentação clínica

A maioria dos infartos se localiza na porção do meio do mesencéfalo e se caracteriza por envolvimento do núcleo (ptose palpebral bilateral, paresia do reto superior bilateral ou midríase bilateral) ou do nervo oculomotor (estrabismo divergente, ptose palpebral e midríase), associado ou não a hemiparesia. Infartos na região superior ou inferior do mesencéfalo geralmente não têm achados localizatórios e costumam apresentar-se com a combinação de ataxia e hemiparesia (ataxia-hemiparesia ou

hemiparesia pura).

Infarto cerebelar

Suprimento sanguíneo e territórios vasculares

A ACPI se origina da porção terminal da AV e se ramifica em duas porções, uma medial e outra lateral. Esta artéria é responsável pela vascularização da parte inferior do vérmis e das superfícies posterior e inferior dos hemisférios cerebelares. O ramo medial também supre a região dorsolateral do bulbo.

A ACAI emerge do terço caudal da AB e supre a superfície anterior dos lóbulos semilunares simples, superior e inferior, o flóculo e o pedúnculo cerebral médio. Também é responsável por nutrir a porção lateral da ponte.

A ACS tem origem na porção superior da AB e se divide em ramos medial e lateral. Esta artéria vasculariza a metade superior dos hemisférios cerebelares e o vérmis, incluindo o núcleo denteado. Os ramos mediais também suprem uma pequena região do tronco denominada porção laterotegmental da ponte rostral e mesencéfalo inferior.

Etiologia e frequência

Infarto cerebelar corresponde a 2% de todos os infartos. O acometimento dos territórios da ACPI e ACS são igualmente frequentes, respondendo, respectivamente, por 47% e 38% dos infartos cerebelares. Infartos no território da ACAI são raros. Alguns pacientes têm infartos cerebelares acometendo mais de um território, enquanto outros fazem um infarto na área de transição entre esses. A etiologia varia de acordo com o território afetado. A maioria dos infartos da ACAI é causada por aterosclerose da AB, enquanto os da ACS têm como etiologia mais comum a cardioembolia. Infartos no território da ACPI podem ser causados por cardioembolia ou aterosclerose da AV, dependendo do ramo acometido.

Infarto no território da ACPI

Apresentação clínica

Quando o bulbo é lesado, a síndrome de Wallenberg típica pode estar presente. Infartos de todo o território ou da porção medial desse manifestam-se com vertigem rotatória, náuseas e vômitos. Pacientes apresentam sinais de lesão cerebelar, com ataxia de tronco e leve dismetria em membros ipsilaterais. Por outro lado, pacientes com infarto no território lateral da ACPI apresentam ataxia cerebelar envolvendo principalmente os membros, sem ataxia de tronco. Infarto cerebelar mimetizando neuronite vestibular, apresentando apenas vertigem, é mais comum do que se pensava. O território mais acometido é o ramo medial dessa artéria.

Infarto no território da ACAI

A maioria dos pacientes tem envolvimento de nervos cranianos (V, VII ou VIII). Síndrome de Horner ou comprometimento da sensibilidade dolorosa e temperatura contralateral indicam lesão pontina lateral. Vertigem e disartria podem ocorrer em infartos da ACAI que poupam a ponte.

Infarto no território da ACS

Muitos pacientes têm o envolvimento de outros territórios e podem-se apresentar com a síndrome do

topo da basilar, com síndrome talâmica, alteração de comportamento, comprometimento de campo visual, distúrbios do movimento ocular e hemi ou tetraparesia. Nos infartos cerebelares isolados a apresentação inclui disartria cerebelar, instabilidade ou vertigem, nistagmo e ataxia de tronco ou membro. Quando o território mesencefálico dorsal da ACS é envolvido, a clássica e rara apresentação de ataxia de membro, síndrome de Horner, paralisia do VI par craniano e comprometimento da sensibilidade contralateral estarão presentes. Infarto de todo o território da ACPI e ACS e infartos de múltiplos territórios podem ter evolução ruim, incluindo compressão do tronco, podendo o paciente evoluir para coma.

Infarto em zona de fronteira arterial

Etiologia e frequência

O infarto pode ocorrer na região de transição entre dois territórios arteriais. A maioria dos casos acomete a circulação anterior, embora também possa ocorrer no cerebelo, tálamo e tronco encefálico. O território mais comumente afetado por esse tipo de infarto é a zona de fronteira entre as artérias cerebral média e anterior (infarto de fronteira anterior), e entre a cerebral média e a cerebral posterior (infarto de fronteira posterior). Infartos entre os territórios superficial e profundo da ACM também podem ocorrer e são denominados mais corretamente de infartos juncionais subcorticais, uma vez que ocorrem entre as perfurantes, e não entre a rede de colaterais de duas artérias.

Evidências clínicas sugerem que os infartos de fronteira tenham como etiologia alteração hemodinâmica, pois os eventos são comumente precipitados por queda abrupta de pressão ou mudança da posição sentada para a posição vertical. Perda de consciência pode ser observada na fase inicial do AVC. Doença cardíaca associada a hipotensão é comum, especialmente bradiarritmia, e a maioria desses pacientes tem oclusões ou obstruções graves da ACI ipsilateral ou contralateral. Entretanto embolia pode ser responsável em alguns casos, podendo, muitas vezes, agir em conjunto com hipoperfusão.

Apresentação clínica

Infarto de fronteira anterior

O paciente pode apresentar hemiparesia com predomínio crural quando o infarto se estende para a região subcortical, ou braquial, quando acomete principalmente o córtex. Hemi-hipoestesia com a mesma distribuição. Quando acomete o hemisfério esquerdo, pode cursar com afasia motora transcortical, geralmente precedida por mutismo, e quando ocorre no direito, heminegligência motora, apatia, euforia e anosognosia são observadas. Caso a lesão seja bilateral, pode ocorrer diplegia braquial (síndrome do homem no barril).

Infarto de fronteira posterior

Caracteriza-se clinicamente por hemi-hipoestesia cortical com predomínio faciobraquial, hemianopsia lateral ou quadrantopsia superior. Quando envolve o hemisfério esquerdo, pode causar afasia sensitiva transcortical ou anomia isolada. No caso de lesão no hemisfério direito, heminegligência espacial e anosognosia podem ocorrer.

CONCLUSÃO

Conhecer as síndromes clínicas resultantes do envolvimento de territórios arteriais específicos é essencial para todos os neurologistas, mas especialmente para os que lidam com emergências neurológicas, doenças cerebrovasculares ou alterações de comportamento. A identificação precoce da artéria envolvida e do respectivo mecanismo da isquemia pode ter implicações no manejo terapêutico e determinar a investigação necessária. Correlação clinicoradiológica utilizando os novos métodos de imagem, como a difusão e perfusão na RM, pode ajudar a delinear melhor a anatomia das funções cerebrais.

REFERÊNCIAS

Alexander, MP, Schmitt, AS. The aphasia syndrome of stroke in the left anterior cerebral artery territory. *Arch Neurol*. 1980; 37:97–100.

Amarenco, P, Hauw, JJ. Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery: a clinicopathological study of 20 cases. *Brain*. 1990; 113:139–155.

Amarenco, P, Rosengart, A, DeWitt, LD, Pessin, MS, Caplan, LR. Anterior inferior cerebellar artery territory infarcts: mechanisms and clinical features. *Arch Neurol*. 1993; 50:154–161.

Amarenco, P. Spectrum of cerebellar infarctions. *Neurology*. 1991; 41:973–979.

Andrew, J, Nathan, PW. Lesions on the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defecation. *Brain*. 1964; 87:233–262.

Arnold, M, Boussier, MG, Fahrni, G, Fischer, U, Georgiadis, D, Gandjour, J, et al. Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke*. 2006; 37:2499–2503.

Bamford, J, Sandercock, P, Dennis, M, Burn, J, Warlow, C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337:1521–1526.

Bamford, J, Sandercock, P, Jones, L, Warlow, C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1987; 18:545–551.

Barth A, Bogousslavsky J, Regli F. The clinical and topographic spectrum of cerebellar infarcts: a clinical-magnetic resonance imaging correlation study. *Ann Neurol* 33: 451-6.

Bassetti, C, Bogousslavsky, J, Barth, A, Regli, F. Isolated infarcts of the pons. *Neurology*. 1996; 46:165–175.

Blackwood, W, Hallpike, JF, Kocen, RS, Mair, WGP. Atheromatous disease of the carotid arterial system and embolism from the heart: a morbid anatomic study. *Brain*. 1969; 92:897–910.

Bogousslavsky, J, Maeder, P, Regli, F, Meuli, R. Pure midbrain infarction: clinical syndromes, MRI and etiologic patterns. *Neurology*. 1994; 44:2032–2040.

Bogousslavsky, J, Regli, F, Delaloye, B, Delaloye-Bischoff, A, Uske, A, Despland, PA. Hémiparésie et déficit sensitif ipsilatéral. Infarctus du territoire de l'artère choroidienne antérieure. Diachisis cérébelleux

croisé. *Rev Neurol (Paris)*. 1986; 142:671–676.

Bogousslavsky, J, Regli, F, Uske, A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology*. 1988; 38:837–848.

Bogousslavsky, J, Regli, F. Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry: clinical and etiologic patterns. *Arch Neurol*. 1990; 47:144–150.

Bogousslavsky, J, Regli, F. Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications. *Ann Neurol*. 1986; 20:346–350.

Bogousslavsky, J, Regli, F. Capsular genu syndrome. *Neurology*. 1990; 40:1499–1502.

Bogousslavsky, J, Regli, F. Centrum ovale infarcts: subcortical infarction in the superficial territory of the middle cerebral artery. *Neurology*. 1992; 43:1992–1998.

Bogousslavsky, J, Regli, F. Unilateral watershed cerebral infarction. *Neurology*. 1986; 36:373–377.

Bogousslavsky, J, Regli, F. Vertebrobasilar transient ischemic attacks in internal carotid artery occlusion or tight stenosis. *Arch Neurol*. 1985; 42:64–68.

Bogousslavsky, J, Uske, A, Regli, F. Carotid artery occlusion: delayed embolic ischemia from vertebrobasilar atheromatosis. *Arch Neurol*. 1984; 41:334–335.

Boiten, J, Lodder, J. Large striatocapsular infarcts: clinical presentation and pathogenesis in comparison with lacunar and cortical infarcts. *Acta Neurol Scand*. 1992; 86:298–303.

Brandt, T, Botzel, K, Yousry, T, Dieterich, M, Schulze, S. Rotational vertigo in embolic stroke of the vestibular and auditory cortices. *Neurology*. 1995; 45:42–44.

Brandt, T, Steinke, W, Thie, A, Pessin, MS, Caplan, LR. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and review of the literature. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10:170–182.

Bruno, A, Graff-Radford, NR, Biller, J, Adams, HP, Jr. Anterior choroidal artery territory infarction: a small vessel disease. *Stroke*. 1989; 20:616–619.

Cals, N, Devuyst, G, Afsar, N, Karapanayiotides, T, Bogousslavsky, J. Pure superficial posterior cerebral artery territory infarction in The Lausanne Stroke Registry. *J Neurol*. 2002; 249:855–861.

Caplan, LR, Helgason, C, Hier, DB, DeWitt, D, Patel, D, Stein, R. Occlusive disease of the middle cerebral artery. *Neurology*. 1985; 35:972–982.

Caplan, LR, Hennerici, M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1998; 55:1475–1482.

Caplan, LR, Kelly, M, Kase, CS, Hier, DB, White, JL, Tatemichi, T, et al. Infarcts of the inferior division of the right middle cerebral artery: mirror image of Wernicke's aphasia. *Neurology*. 1986; 36:1015–1020.

Caplan, LR, Scmahmann, JD, Kase, CS, Feldmann, E, Baquis, G, Greenberg, JP, et al. Caudate infarcts. *Arch Neurol*. 1990; 47:133–143.

Caplan, LR. Posterior circulation disease: clinical findings, diagnosis and management. Massachusetts: Blackwell Science, 1996.

Carrera, E, Bogousslavsky, J. The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes. *Neurology*. 2006; 66:1817–1823.

Castaigne, P, Lhermitte, F, Gautier, JC, Escourolle, R, Derouesné, C, Der Agopian, P, et al. Arterial occlusions in the vertebro-basilar system. A study of 44 patients with post-mortem data. *Brain*. 1973; 96:133–154.

Cereda, C, Ghika, J, Maeder, P, Bogousslavsky, J. Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology*. 2002; 59:1950–1955.

Chambers, BR, Brooder, RJ, Donnan, GA. Proximal posterior cerebral artery occlusion simulating middle cerebral artery occlusion. *Neurology*. 1991; 41:38590.

Chan, JL, Ross, ED. Alien hand syndrome: influence of neglect on the clinical presentation of frontal and callosal variants. *Cortex*. 1997; 33:287–299.

Clarke, S, Assal, G, Bogousslavsky, J, Regli, F, Townsend, DW, Leenders, KL, et al. Pure amnesia after unilateral left polar thalamic infarct: topographic and sequential neuropsychological and metabolic (PET) correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57:27–34.

Critchley, M. The anterior cerebral artery, and its syndromes. *Brain*. 1930; 53:120–165.

Currier, RD, Giles, CL, DeJong, RN. Some comments on Wallenberg's lateral medullary syndrome. *Neurology* 1961; 12:778–791

de Freitas, GR, Bogousslavsky, J, Thalamic infarcts. Donnan GA, Norrving B, Bamford J, Bogousslavsky J, eds. Subcortical stroke. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 2002.:255–285.

De Freitas, GR, Christoph, DH, Bogousslavsky, J. Topographic classification of ischemic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2009; 93:425–452.

De Freitas, GR, Moll, J, Araujo, AQ. The Babinski-Nageotte syndrome. *Neurology*. 2001; 56:1604.

Decroix, JP, Graveleau, P, Masson, M, Cambier, J. Infarction in the territory of the anterior choroidal artery. A clinical and computerized tomographic study of 16 cases. *Brain*. 1986; 109:1071–1085.

Dejérine, J, Roussy, G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)*. 1906; 14:521.

Derouesné, C. L'artère cérébrale moyenne et ses syndromes. *Rev Médecine*. 1973; 42:2833–2848.

Devinsky, O, Bear, D, Volpe, BT. Confusional states following posterior cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 1988; 45:160–163.

- Donnan, GA, Bladin, PF, Berkovic, SF, Longley, WA, Saling, MM. The stroke syndrome of striatocapsular infarction. *Brain*. 1991; 114:51–70.
- Feinberg, TE, Schindler, RJ, Flanagan, NG, Haber, LD. Two alien hand syndromes. *Neurology*. 1992; 42:19–24.
- Fisher, CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982; 32:871–876.
- Fisher, M, McQuillen, JB. Bilateral cortical borderzone infarction: a pseudo-brainstem stroke. *Arch Neurol*. 1981; 38:62–63.
- Foix, C, Levy, M. Les ramolissements sylviens. *Rev Neurol (Paris)*. 1927; 2:1–51.
- Foix, CH, Chavany, JA, Hillemand, P, Schiff, Wertheimer S. Oblitération de l'artère choroidienne antérieure. Ramolissement de son territoire cerebral, hémiplégie, hémianesthésie, hémianopsie. *Bull Soc d'Ophthalmol (Paris)*. 1925; 27:221–223.
- Freemon, FR. Akinetic mutism and bilateral anterior cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971; 34:693–698.
- Gacs, G, Fox, AJ, Barnett, HJM, Vinuela, F. Occurrence of occlusion of the anterior cerebral artery. *Stroke*. 1983; 14:952–959.
- Georgiadis, AL, Yamamoto, Y, Kwan, ES, Pessin, MS, Caplan, LR. Anatomy of sensory findings in patients with posterior cerebral artery territory infarction. *Arch Neurol*. 1999; 56:835–838.
- Geschwind, N, Kaplan, E. A human cerebral disconnection syndrome: a preliminary report. *Neurology*. 1962; 12:675–685.
- Geschwind, N. Disconnexion syndromes in animals and man. *J Brain*. 1965; 88:237–294.
- Ghika, J, Bogousslavsky, J, Regli, F. Infarcts in the territory of the deep perforators from the carotid system. *Neurology*. 1989; 39:507–512.
- Gibo, H, Carver, CC, Rhoton, AL, Jr., Lenkey, C, Mitchell, RJ. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 1981; 54:151–169.
- Gomes, F, Dujovny, M, Umansky, F, Ausman, JI, Diaz, FG, Ray, WJ, et al. Microsurgical anatomy of the recurrent artery of Heubner. *J Neurosurg*. 1984; 60:130–139.
- Greene, KA, Marciano, FF, Dickman, CA, Coons, SW, Johnson, PC, Bailes, JE, et al. Anterior communicating artery aneurysm paraparesis syndrome: clinical manifestations and pathologic correlates. *Neurology*. 1995; 45:45–50.
- Helgason, C, Caplan, LR, Goodwin, J, Hedges, T, III. Anterior choroidal artery-territory infarction: report of cases and review. *Arch Neurol*. 1986; 43:681–686.
- Herman, LH, Fernando, OU, Gurdjian, ES. The anterior choroidal artery: an anatomical study of its area of distribution. *Anat Rec*. 1966; 154:95–101.

- Heywood, CA, Wilson, B, Cowey, A. A case study of cortical colour “blindness” with relatively intact achromatic discrimination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50:22–29.
- Hier, DB, Mondlock, J, Caplan, LR. Behavioral abnormalities after right hemisphere stroke. *Neurology*. 1983; 33:337–344.
- Hommel, M, Besson, G, Pollack, P, Kahane, P, Le Bas, JF, Perret, J. Hemiplegia in posterior cerebral artery occlusion. *Neurology*. 1990; 40:1496–1499.
- Hupperts, RMM, Lodder, J, Heuts-van Raak, EPM, Kessels, F. Infarcts in the anterior choroidal artery territory: anatomical distribution, clinical syndromes, presumed pathogenesis and early outcome. *Brain*. 1994; 117:825–834.
- Karussis, D, Leker, RR, Abramsky, O. Cognitive dysfunction following thalamic stroke: a study of 16 cases and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2000; 172:25–29.
- Kazui, S, Sawada, T, Naritomi, H, Kuriyama, Y, Yamaguchi, T. Angiographic evaluation of brain infarction limited to the anterior cerebral artery territory. *Stroke*. 1993; 24:549–553.
- Kim, JS, Kim, HG, Chung, CS. Medial medullary syndrome: report of 18 new patients and review of the literature. *Stroke*. 1995; 26:1548–1552.
- Kim, JS. Involuntary movements after anterior cerebral artery territory infarction. *Stroke*. 2001; 32:258–261.
- Krasnianski, M, Muller, T, Stock, K, Zierz, S. Between Wallenberg syndrome and hemimedullary lesion: Cestan-Chenais and Babinski-Nageotte syndromes in medullary infarctions. *J Neurol*. 2006; 253:1442–1446.
- Krasnianski, M, Neudecker, S, Schluter, A, Zierz, S. Babinski-Nageotte’s syndrome and Hemimedullary (Reinhold’s) syndrome are clinically and morphologically distinct conditions. *J Neurol*. 2003; 250:938–942.
- Krayenbuhl, H, Yasargil, GM. Cerebral angiography. Stuttgart: Thieme Verlag, 1982.
- Kumral, E, Bayulkem, G, Ataç, C, Alper, Y. Spectrum of superficial posterior cerebral artery territory infarcts. *Eur J Neurol*. 2004; 11:237–246.
- Kumral, E, Bayulkem, G, Evyapan, D, Yuntun, N. Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: clinical and MRI findings. *Eur J Neurol*. 2002; 9:615–624.
- Lee, H, Sohn, SI, Cho, YW, Lee, SR, Ahn, BH, Park, BR, Baloh, RW. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns. *Neurology*. 2006; 67:1178–1183.
- Levy, R, Duyckaerts, C, Hauw, JJ. Massive infarcts involving the territory of the anterior choroidal artery and cardioembolism. *Stroke*. 1995; 26:609–613.
- Leys, D, Mounier-Vehier, F, Rondepierre, P, Leclerc, X, Godefroy, O, Marchau, M, Jr., et al. Small infarcts in the centrum ovale: study of predisposing factors. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4:83–87.

- Lhermitte, F, Gautier, JC, Derouesné, C. Nature of occlusions of the middle cerebral artery. *Neurology*. 1970; 20:82–88.
- Lovblad, KO, Bassetti, C, Remonda, L, Schoroth, G. Paramedian thalamic stroke syndrome. Anatomy and findings on magnetic resonance imaging. *Int J Neuroradiol*. 1997; 3:116–122.
- Marino, R, Jr. The anterior cerebral artery: I. Anatomico-radiological study of its cortical territories. *Surg Neurol*. 1976; 5:81–87.
- Maulaz, AB, Bezerra, DC, Bogousslavsky, J. Posterior cerebral artery infarction from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 2005; 62:938–941.
- McNabb, AW, Carroll, WM, Mastaglia, FL. “Alien hand” and loss of bimanual coordination after dominant anterior cerebral artery territory infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:218–222.
- Milandre, L, Brosset, C, Botti, G, Khalil, R. Étude de 82 infarctus du territoire des artères cérébrales postérieures. *Rev Neurol (Paris)*. 1994; 150:133–141.
- Neau, JP, Bogousslavsky, J. Middle cerebral artery syndromes. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, eds. *Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis and management*. Massachusetts: Blackwell Science; 1998:997–1027.
- Norrving, Bo, Cronqvist, S. Lateral medullary infarction: prognosis in an unselected series. *Neurology*. 1991; 41:244–248.
- Perlmutter, D, Rhoton, AL, Jr. Microsurgical anatomy of the anterior cerebral-anterior communicating-recurrent artery complex. *J Neurosurg*. 1976; 45:259–272.
- Pessin, MS, Kwan, ES, De Witt, LD, Hedges, TR, Gale, D, Caplan, LR. Posterior cerebral artery stenosis. *Ann Neurol*. 1987; 21:85–89.
- Pessin, MS, Kwan, ES, Scott, RM, Hedges, TR, 3rd. Occipital infarction with hemianopsia from carotid occlusive disease. *Stroke*. 1989; 20:409–411.
- Porto, FH, Silva, S, de Freitas, MRG, de Freitas, GR. Hemimedullary infarct with ipsilateral hemiplegia: a vertebral artery dissection syndrome? *J Neurol Sci*. 2009; 278:135–137.
- Rhoton, AL, Jr., Fujii, K, Fradd, B. Microsurgical anatomy of the anterior choroidal artery. *Surg Neurol*. 1979; 12:171–187.
- Schmahmann, JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke*. 2003; 34:2264–2278.
- Servan, J, Verstichel, P, Catala, M, Yakovlev, A, Rancurel, G. Aphasia and infarction of the posterior cerebral artery territory. *J Neurol*. 1995; 242:87–92.
- Sloan, MA, Haley, EC, Jr., The syndrome of bilateral hemispheric border zone ischemia. *Stroke* 1990; 21:1668–1673
- Tatemichi, TK, Desmond, DW, Prohovnik, I, Cross, DT, Gropen, TI, Mohr, JP, Stern, Y. Confusion and

memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology*. 1992; 42:1966–1979.

Tatu, L, Moulin, T, Bogousslavsky, J, Duvernoy, H. Arterial territories of the human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology*. 1996; 47:1125–1135.

Van der Zwan, A, Hillen, B, Tulleken, CA, Dujovny, M, Dragovic, L. Variability of the territories of the major cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1992; 77:927–940.

Von Cramon, DY, Hebel, N, Schuri, U. Verbal memory and learning in unilateral posterior cerebral infarction. A report on 30 cases. *Brain*. 1988; 111:1061–1077.

Vuilleumier, P, Bogousslavsky, J, Regli, F. Infarction of the lower brainstem: clinical, aetiological and MRI-topographical correlations. *Brain*. 1995; 118:1013–1025.

Yasargil, MG. Microneurosurgery anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain, diagnostic studies, general operative techniques and pathological considerations of the intracranial aneurysms; vol. I. Thieme Verlag, Stuttgart, 1984.:128–143.

CAPÍTULO 26

Doenças Vasculares de Importância Nacional: Doença de Chagas e Anemia Falciforme

Jamary Oliveira-Filho e Gisele Sampaio Silva

Frequentemente negligenciadas, o Brasil apresenta causas peculiares de doença cerebrovascular que são incomuns em outras partes do mundo. Nossa responsabilidade com essa doença, como pesquisadores e clínicos, é particularmente relevante, pois acomete uma parcela da população com menor renda, menor acesso à educação e à assistência médica de qualidade. Neste capítulo, discutiremos as duas doenças de maior relevância como geradoras de acidente vascular cerebral (AVC), a doença de Chagas e a anemia falciforme.

DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas foi descrita pelo sanitarista brasileiro Carlos Chagas no início do século XX, um exemplo inédito na literatura de um cientista que descreveu todo o ciclo parasitário de uma doença juntamente com suas manifestações clínicas. No mundo, cerca de 16 a 18 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, protozoário flagelado causador da doença. No Brasil, medidas sanitárias adotadas na década de 1970 conseguiram reduzir drasticamente a transmissão vetorial da doença, motivo da redução do número de casos de 4,5 para 1,9 milhões de indivíduos infectados. Apesar disso, em doadores de sangue, a prevalência de infecção por *T. cruzi* varia de 2,9% a 14,6%. Em algumas regiões do Brasil, a doença de Chagas representa a principal causa de insuficiência cardíaca, morte súbita e AVC.

Formas clínicas

Na fase aguda da infecção pelo parasita, ocorre resposta inflamatória de intensidade variável que pode acometer diversos órgãos, incluindo os sistemas nervosos central e periférico, o coração e o sistema digestório. Essa infecção primária pode passar despercebida, sendo indistinguível em muitos casos de uma síndrome viral aguda inespecífica. Após o controle da transmissão pelo inseto vetor da doença no Brasil, a forma mais comum de contágio tem ocorrido por meio da transmissão oral, em surtos relacionados com alimentos contaminados.

Em seguida, os pacientes que sobrevivem à fase aguda da infecção podem permanecer assintomáticos por décadas na chamada fase indeterminada da doença. Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem tardiamente a forma cardíaca, caracterizada por arritmias cardíacas (geralmente ventriculares), distúrbios de condução e insuficiência cardíaca. Esses pacientes frequentemente apresentam fenômenos tromboembólicos sistêmicos e pulmonares. Em estudos anatomopatológicos, a prevalência de infartos cerebrais em portadores de cardiomiopatia chagásica varia de 10% a 18%.

Mecanismos de dano encefálico

Carlos Chagas foi o primeiro investigador a propor uma chamada “forma cerebral crônica” da doença. No entanto, os estudos anatomopatológicos que se seguiram não conseguiram demonstrar a presença de parasitos no cérebro, apenas sinais de congestão venosa passiva, infartos cerebrais e atrofia atribuíveis à doença cardíaca subjacente, sendo rara a presença de infiltrado inflamatório perivascular.

Entretanto, diversos trabalhos têm documentado que lesões encefálicas podem ocorrer independentemente da doença cardíaca. Recentemente, demonstramos que atrofia cerebral ocorre em maior proporção em chagásicos que foram pareados por gênero, idade e fração de ejeção do ventrículo esquerdo com pacientes portadores de cardiopatia não chagásica. Nesses pacientes, a manifestação pode ser disfunção cognitiva, principalmente nas esferas de atenção, memória operacional e função visuoespacial. O mecanismo da atrofia cerebral é desconhecido, mas pode estar associado à ativação crônica do sistema imunológico.

AVC ISQUÊMICO E DOENÇA DE CHAGAS

Na doença de Chagas, o principal mecanismo de AVC isquêmico é o cardioembólico, mas fontes cardioembólicas só são encontradas em 55% dos casos, permanecendo 36% como mecanismo indeterminado. Os principais fatores de risco para ocorrência de AVC em chagásicos são presença de aneurisma apical do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca (principalmente a fibrilação atrial), gênero feminino e hipertensão arterial sistêmica.

Já é bem documentado que o AVC na doença de Chagas pode ocorrer na ausência de doença cardíaca estrutural ou arritmia. Em um estudo recente, microembolia silenciosa foi detectada no Doppler transcraniano de pacientes chagásicos em uma frequência 10 vezes superior à do grupo controle, também independente da presença de cardiopatia. O conjunto desses dados sugere que a doença de Chagas, por si só, gera um estado pró-inflamatório e pró-coagulante aumentando o risco de AVC.

Tratamento

A fase aguda da doença de Chagas é tratada com benznidazol ou niturtimox, drogas eficazes para reduzir a elevada parasitemia característica desta fase. Na fase crônica, os estudos de tratamento antiparasitário são conflitantes, alguns demonstrando benefício para evitar progressão de doença cardíaca e outros que não mostram diferenças entre grupos de pacientes tratados e não tratados. O estudo BENEFIT (*Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis*), em andamento, está comparando benznidazol com placebo na fase crônica da doença de Chagas.

Para pacientes que sofrem AVC isquêmico, a literatura é escassa. Na fase aguda, apenas um estudo relatou dois casos de trombólise com alteplase, ambos com sucesso terapêutico. Na profilaxia secundária, não há estudos randomizados que indiquem uma conduta padronizada. Com base na fisiopatogenia da doença, em pacientes com evidência de mecanismo cardioembólico (trombointracavitário, dilatação de câmaras cardíacas, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou arritmias com potencial embólico), recomenda-se a anticoagulação oral com varfarina. Naqueles pacientes sem evidência de fonte embólica, usa-se geralmente um antiplaquetário como o ácido acetilsalicílico. Nenhum tratamento até o momento foi testado para o componente inflamatório da doença. Estudos nessa área são urgentemente necessários para trazer evidências científicas que possam beneficiar nossos pacientes.

ANEMIA FALCIFORME

Anemia falciforme (AF) é uma desordem hereditária da hemoglobina (Hb), cujo gene responsável é herdado de maneira homozigótica. A mutação responsável por essa doença resulta da troca de um único trinucleotídeo (GAT→GTT) no sexto códon do exon 1 do gene responsável pela síntese da β -globina que faz parte da molécula de Hb ($\alpha_2\beta_2$). Essa mutação resulta na troca de ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia de β -globina e na consequente formação de uma Hb alterada – hemoglobina S (HbS). No Brasil, estima-se que 5% a 6% da população é portadora do gene que codifica a hemoglobina S.

Acidente vascular cerebral e anemia falciforme

O AVC ocorre em 11% das crianças com hemoglobinopatia SS antes dos 20 anos, constituindo uma grande causa de morbimortalidade nesses pacientes. Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCI) em pacientes com AF decorrem, principalmente, da proliferação da camada íntima na região distal da artéria carótida interna e proximal das artérias cerebrais médias e anteriores. Em 1972, Stockman demonstrou oclusão de um grande vaso intracraniano em seis de sete pacientes com AF e manifestações neurológicas, sem efeitos colaterais maiores pelo uso de contraste. Esse relato mudou definitivamente o conceito de que a doença cerebrovascular em pacientes com AF decorria somente do acometimento de pequenas artérias.

Algumas características importantes de pacientes com doença falciforme que apresentaram AVCI, segundo estudos de coorte, são: 1 – preponderância de hemoglobinopatia SS; 2 – pacientes jovens, com média de idade de 7,7 anos; 3 – alto índice de recorrência (chegando a 67% em algumas séries). O risco de um AVCI é aumentado na infância, enquanto o paciente adulto apresenta risco maior de hemorragias intracranianas. Nenhum fator que explique a diferença entre os tipos de AVC conforme a faixa etária foi encontrado.

Fatores de risco para AVCI em pacientes com AF incluem: ataque isquêmico transitório pregresso, baixo nível de Hb basal, síndrome torácica aguda (STA) nas últimas 2 semanas, taxa de incidência de STA e níveis elevados de pressão sistólica. Alta contagem basal leucocitária, taxa de incidência de STA e baixos níveis de Hb são fatores de risco para AVC hemorrágico em pacientes com doença falciforme.

Profilaxia primária do AVC em pacientes com AF

Adams *et al.* demonstraram que o Doppler transcraniano (DTC), além de detectar estenoses causadas por aterosclerose e vasospasmo pós-hemorragia subaracnóidea, também era capaz de identificar estenoses associadas à doença arterial causada pela AF. Como a maioria dos AVCs em pacientes com AF é decorrente de um processo de estenose vascular progressivo das artérias carótidas internas intracranianas ou dos segmentos proximais das artérias cerebrais médias e anteriores, o DTC é o exame de escolha para detecção não invasiva de lesões arteriais ainda assintomáticas. O grau de estenose não pode ser detectado pelo DTC. Apesar de ser difícil diferenciar o aumento de velocidade de fluxo decorrente de estenoses intracranianas daquele associado ao aumento de fluxo por circulação colateral, ambas as situações estão associadas à doença vascular intracraniana e são detectadas como anormais pelo DTC em pacientes com AF.

Velocidades de fluxo sanguíneo (velocidades médias) superiores a 190 cm/s em artérias da circulação carotídea, em pacientes portadores de AF detectadas por meio do DTC, são altamente sugestivas de estenoses. As velocidades de fluxo entre 150 e 190 cm/s são consideradas indeterminadas. Velocidades de fluxo até 150 cm/s são aceitas como decorrentes apenas da anemia. Velocidades de fluxo aumentadas possivelmente refletem descontrole da regulação do fluxo sanguíneo cerebral, que pode preceder a formação de estenose arterial detectada pela angiografia e promover

essa formação por injúria endotelial.

Estudos prospectivos mostraram que pacientes com AF assintomáticos com alterações nas velocidades do fluxo sanguíneo das artérias carótidas e/ou artérias cerebrais médias (velocidades médias acima de 200 cm/s) apresentam risco bastante aumentado de apresentarem um primeiro evento isquêmico. Uma análise de sobrevivência em estudo prospectivo mostrou que uma velocidade média máxima no DTC entre 170 e 190 cm/s está associada a uma chance de 93% de permanecer livre de um AVC durante 40 meses, no entanto, se a velocidade máxima atingir 200 cm/s, essa chance diminuirá para 60%. Pacientes com tais alterações no DTC e submetidos a tratamento com politransusão apresentam queda importante no risco de apresentarem AVCI. O objetivo da transfusão é manter a concentração de HbS menor do que 30% do total de Hb num período de 21 dias. Portanto, o DTC tem sido recomendado na avaliação de todas as crianças assintomáticas com AF, para identificar aquelas que devem iniciar esquema profilático de politransusão. O padrão de velocidades de fluxo sanguíneo detectado pelo DTC em adultos com AF é diferente do descrito em crianças (adultos apresentam velocidades de fluxo sanguíneo mais baixas), no entanto, a importância do DTC como exame para detecção de risco primário de AVC em adultos com AF não foi determinada.

Crianças com velocidades médias máximas no DTC superiores a 200 cm/s em dois exames consecutivos devem ser tratadas com esquema de politransusão periódica como profilaxia primária de um primeiro evento cerebrovascular. O momento da interrupção do esquema de politransusão permanece incerto.

Ressonância magnética e angiorressonância da artéria intracraniana em pacientes com AF

Infartos cerebrais em crianças com AF assintomáticas, do ponto de vista neurológico, têm sido denominados de infartos silenciosos e são descritos em até 22% dos pacientes. Estudos recentes descrevem anormalidades na ressonância magnética (RM) de encéfalo em até 44% das crianças com AF. Pacientes com infartos silenciosos apresentam testes neuropsicológicos alterados, principalmente quando avaliados testes aritméticos, vocabulário, velocidade motora e coordenação. Infartos silenciosos identificados na idade de 6 anos ou mais, em pacientes com AF, estão associados ao risco aumentado de AVC.

A terapia transfusional diminui o risco de novos infartos silenciosos e de AVC em crianças que têm tanto exame de DTC anormal quanto infartos silenciosos na RM de encéfalo. O achado de infarto silencioso em uma criança com AF reforça a necessidade de investigação com DTC e de terapia transfusional, caso esse exame esteja alterado. Um DTC anormal, por sua vez, deve ser complementado com RM de encéfalo, já que que pacientes com alterações em ambos os exames apresentam maior risco de apresentarem novas lesões silenciosas na RM ou AVC. Apesar de a transfusão crônica diminuir a ocorrência de infartos silenciosos em pacientes com AF e velocidades de fluxo alteradas no DTC, um estudo ainda é necessário para determinar o custo-benefício desse tratamento em crianças com velocidades de fluxo normais no DTC.

Profilaxia secundária e tratamento da fase aguda do AVC no paciente com AF

Pacientes com AF não foram incluídos em ensaios clínicos de profilaxia secundária de AVC, como estudos de medicações antiplaquetárias. Nas décadas de 1970 e 1980, dados de diversas séries clínicas sugeriram que crianças com AF tinham alta taxa de recorrência pós-AVC, (principalmente nos

primeiros 3 anos pós-evento) e que a terapia transfusional reduzia drasticamente esse risco. Portanto, a terapia com transfusões periódicas tornou-se rotina em crianças com AF que apresentaram AVC como profilaxia secundária, apesar de não ter sido sistematicamente avaliada em estudo controlado.

A transfusão também é utilizada na fase aguda do AVC em pacientes com AF após estabilização clínica, mas também não há estudos controlados de transfusão nesse cenário. Em adultos, não há dados que corroborem o uso de transfusões periódicas nem como profilaxia primária tampouco como tratamento. Também não se sabe se transfusões periódicas reduzem o risco de recorrência de AVC hemorrágico nesses pacientes, apesar de serem frequentemente utilizadas, principalmente no preparo para o estudo de angiografia digital. As transfusões periódicas podem reduzir o estresse hemodinâmico de forma contínua, o que potencialmente pode diminuir o risco de ruptura de aneurismas e pequenas artérias, mas estudos ainda são necessários para testar o impacto dessa terapia em AVC hemorrágico nos pacientes falcêmicos.

Hidroxiureia é o único agente quimioterápico aprovado para o tratamento da doença falciforme e é capaz de reduzir a frequência de crises algicas, STA, hospitalizações e necessidade de transfusões em pacientes com AF. Os estudos que avaliaram a papel da hidroxiureia na AF, contudo, não tiveram poder estatístico para determinar seu efeito na prevenção de eventos cerebrovasculares. O uso de hidroxiureia nas profilaxias primária e secundária de AVC em pacientes com AF não foi estudado de maneira controlada.

O transplante de medula óssea pode ser curativo em pacientes com AF e é uma potencial opção para prevenção de AVC. Entretanto, a escassez de doadores com HLA-idêntico é o maior obstáculo ao transplante, e não há consenso nas indicações desse tratamento em pacientes com AF. No entanto, o transplante permanece como opção para alguns pacientes, especialmente para aqueles com alto risco de eventos clínicos graves, incluindo pacientes com AVC.

Tratamento com rt-PA deverá ser considerado na fase aguda do AVCI no paciente com AF se não existirem contraindicações dentro das primeiras 4 horas e meia do início dos sintomas. Não há nenhuma justificativa para excluir o paciente adulto com AF do tratamento com medicação trombolítica. Hidratar-se adequadamente, manter a normotermia, controlar a glicemia e evitar a hipotensão arterial são cuidados adicionais que devem ser tomados.

REFERÊNCIAS

Adams, RJ, McKie, VC, Brambilla, D, Carl, E, Gallagher, D, Nichols, FT, Roach, S, Abboud, M, Berman, B, Driscoll, C, Files, B, Hsu, L, Hurler, A, Miller, S, Olivieri, N, Pegelow, C, Scher, C, Vichinsky, E, Wang, W, Woods, G, Kutlar, A, Wright, E, Hagner, S, Tighe, F, Waclawiw, MA, et al. Stroke prevention trial in sickle cell anemia. *Control Clin Trials*. 1998; 19:110–129.

Adams, RJ, Nichols, FT, Figueroa, R, McKie, V, Lott, T. Transcranial doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke*. 1992; 23:1073–1077.

Adams, RJ. Tcd in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatr Radiol*. 2005; 35:229–234.

Adams, RJ. Big strokes in small persons. *Arch Neurol*. 2007; 64:1567–1574.

Adams, RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol*. 2001; 58:565–568.

Adams, RJ. Stroke prevention in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol*. 2000; 7:101–105.

Andrade, Z, Sadigursky, M. Tromboembolismo em chagásicos sem insuficiência cardíaca. *Gazeta*

Medica. 1971; 59–64.

Aras, R, da Matta, JA, Mota, G, Gomes, I, Melo, A. Cerebral infarction in autopsies of chagasic patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81:414–416. [1-3.].

Aras, R, Veiga, M, Gomes, I, Mota, G, Rodrigues, B, Rabelo, R, Guzman-Bracho, C, Melo, A. Prevalence of Chagas' disease in Mulungu do Morro northeastern Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78:441–443.

Benchimol-Barbosa, PR. Trends on acute Chagas' disease transmitted by oral route in Brazil: Steady increase in new cases and a concealed residual fluctuation. *Int J Cardiol*. 2009.

Carod-Artal, FJ, Vargas, AP, Horan, TA, Nunes, LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 2005; 36:965–970.

Carod-Artal, FJ, Vargas, AP, Melo, M, Horan, TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:516–518.

Carod-Artal, FJ. Stroke: a neglected complication of American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007; 101:1075–1080.

Chagas, C. Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1911; 3:219–275.

de Queiroz, AC, Ramos, EA. Anatomico-pathological study of the brain in idiopathic cardiomegaly. *Arq Neuropsiquiatr*. 1979; 37:405–411.

Dias, JS, Lacerda, AM, Vieira-de-Melo, RM, Viana, LC, Jesus, PA, Reis, FJ, Nitrini, R, Charchat-Fichman, H, Lopes, AA, Oliveira-Filho, J. Cognitive dysfunction in chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Dementia & Neuropsychologia*. 2009; 3:27–33.

Gillams, AR, McMahon, L, Weinberg, G, Carter, AP. MRA of the intracranial circulation in asymptomatic patients with sickle cell disease. *Pediatr Radiol*. 1998; 28:283–287.

Jefferson, AL, Massaro, JM, Wolf, PA, Seshadri, S, Au, R, Vasan, RS, Larson, MG, Meigs, JB, Keaney, JF, Jr., Lipinska, I, Kathiresan, S, Benjamin, EJ, DeCarli, C. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2007; 68:1032–1038.

Jesus, PAP, Neville, IS, Cincura, C, Menezes, DF, Melo, RMV, Lacerda, AM, Viana, LC, Pereira, DF, Ribeiro-dos-Santos, VJ, Macedo, C, Reis, FJFB, Oliveira-Filho, J. Stroke history and Chagas disease are independent predictors of silent cerebral microembolism in patients with congestive heart failure. *Cerebrovasc Dis*. 2010. [(No prelo).].

Kinney, TR, Sleeper, LA, Wang, WC, Zimmerman, RA, Pegelow, CH, Ohene-Frempong, K, Wethers, DL, Bello, JA, Vichinsky, EP, Moser, FG, Gallagher, DM, DeBaun, MR, Platt, OS, Miller, ST. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. the cooperative study of sickle cell disease. *Pediatrics*. 1999; 103:640–645.

Mangone, CA, Sica, RE, Pereyra, S, Genovese, O, Segura, E, Riarte, A, Sanz, OP, Segura, M.

Cognitive impairment in human chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994; 52:200–203.

Marin-Neto, JA, Rassi, A, Jr., Avezum, A, Jr., Mattos, AC, Rassi, A, Morillo, CA, Sosa-Estani, S, Yusuf, S. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(Suppl 1):319–324.

Mehta, SH, Adams, RJ. Treatment and prevention of stroke in children with sickle cell disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2006; 8:503–512.

Michailowsky, V, Silva, NM, Rocha, CD, Vieira, LQ, Lannes-Vieira, J, Gazzinelli, RT. Pivotal role of interleukin-12 and interferon-gamma axis in controlling tissue parasitism and inflammation in the heart and central nervous system during *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Pathol*. 2001; 159:1723–1733.

Moncayo, A, Silveira, AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(Suppl 1):17–30.

Ohene-Frempong, K, Weiner, SJ, Sleeper, LA, Miller, ST, Embury, S, Moohr, JW, Wethers, DL, Pegelow, CH, Gill, FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998; 91:288–294.

Oliveira-Filho, J, Viana, LC, Vieira-de-Melo, RM, Faical, F, Torreato, JA, Villar, FA, Reis, FJ. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke*. 2005; 36:2015–2017.

Oliveira-Filho, J, Vieira-de-Melo, RM, Reis, PS, Lacerda, AM, Neville, IS, Cincura, C, Menezes, DF, Viana, LC, Jesus, PA, Lopes, AA, Reis, FJ, Furie, KL. Chagas disease is independently associated with brain atrophy. *J Neurol*. 2009; 256:1363–1365.

Pegelow, CH, Macklin, EA, Moser, FG, Wang, WC, Bello, JA, Miller, ST, Vichinsky, EP, DeBaun, MR, Guarini, L, Zimmerman, RA, Younkin, DP, Gallagher, DM, Kinney, TR. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood*. 2002; 99:3014–3018.

Pegelow, CH, Wang, W, Granger, S, Hsu, LL, Vichinsky, E, Moser, FG, Bello, J, Zimmerman, RA, Adams, RJ, Brambilla, D. Silent infarcts in children with sickle cell anemia and abnormal cerebral artery velocity. *Arch Neurol*. 2001; 58:2017–2021.

Pittella, JE, Meneguette, C, Barbosa, AJ. Histopathological and immunohistochemical study of the brain and heart in the chronic cardiac form of Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993; 51:8–15.

Platt, OS, Thorington, BD, Brambilla, DJ, Milner, PF, Rosse, WF, Vichinsky, E, Kinney, TR. Pain in sickle cell disease. rates and risk factors. *N Engl J Med*. 1991; 325:11–16.

Rassi, A, Jr., Rassi, A, Marin-Neto, JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(Suppl 1):152–158.

Salzano, FM. Incidence, effects, and management of sickle cell disease in brazil. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1985; 7:240–244.

Sampaio Silva, G, Vicari, P, Figueiredo, MS, Filho, AC, Valadi, N, Massaro, AR. Transcranial doppler in adult patients with sickle cell disease. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21:38–41.

Samuel, J, Oliveira, M, Correa De Araujo, RR, Navarro, MA, Muccillo, G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol*. 1983; 52:147–151.

Seibert, JJ, Glasier, CM, Kirby, RS, Allison, JW, James, CA, Becton, DL, Kinder, DL, Cox, KS, Flick, EL, Lairry, F, Jackson, JF, Graves, RA, Transcranial doppler, MRA, and MRI as a screening examination for cerebrovascular disease in patients with sickle cell anemia: an 8-year study. *Pediatr Radiol* 1998; 28:138–142

Sosa-Estani, S, Viotti, R, Segura, EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(Suppl 1):167–180.

Steen, RG, Emudianughe, T, Hankins, GM, Wynn, LW, Wang, WC, Xiong, X, Helton, KJ. Brain imaging findings in pediatric patients with sickle cell disease. *Radiology*. 2003; 228:216–225.

Stockman, JA, Nigro, MA, Mishkin, MM, Oski, FA. Occlusion of large cerebral vessels in sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1972; 287:846–849.

Trabuco, CC, Pereira de Jesus, PA, Bacellar, AS, Oliveira-Filho, J. Successful thrombolysis in cardioembolic stroke from Chagas disease. *Neurology*. 2005; 64:170–171.

Valadi, N, Silva, GS, Bowman, LS, Ramsingh, D, Vicari, P, Filho, AC, Massaro, AR, Kutlar, A, Nichols, FT, Adams, RJ. Transcranial doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. *Neurology*. 2006; 67:572–574.

Walters, MC, Patience, M, Leisenring, W, Eckman, JR, Buchanan, GR, Rogers, ZR, Olivieri, NE, Vichinsky, E, Davies, SC, Mentzer, WC, Powars, D, Scott, JP, Bernaudin, F, Ohene-Frempong, K, Darbyshire, PJ, Wayne, A, Roberts, IA, Dinndorf, P, Brandalise, S, Sanders, JE, Matthews, DC, Appelbaum, FR, Storb, R, Sullivan, KM. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1996; 2:100–104.

Walters, MC, Patience, M, Leisenring, W, Eckman, JR, Scott, JP, Mentzer, WC, Davies, SC, Ohene-Frempong, K, Bernaudin, F, Matthews, DC, Storb, R, Sullivan, KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1996; 335:369–376.

WHO Control of Chagas disease. Geneva: World Health Organization, 2002.

CAPÍTULO 27

Vasculites e Outras Arteriopatias Não Ateroscleróticas

José M. Ferro, Ruth Geraldês, Alexandre Luiz Longo, Patricia Gomes Fonseca e Gabriel R. de Freitas

Esse capítulo está dividido em duas partes. Inicialmente, são discutidas as vasculites. Mais adiante, são descritas outras arteriopatias não ateroscleróticas que podem causar acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). Uma doença desse último grupo, a anemia falciforme, já foi abordada em um capítulo anterior.

VASCULITES

Dentro das arteriopatias não ateroscleróticas, as vasculites são uma causa rara de AVC. Em uma série com 1.008 doentes de idades entre 15 e 49 anos, só em 19 deles a etiologia do AVCI foi vasculite (1,8%), representando 7% dos doentes classificados como “Outra Etiologia Determinada” da Classificação de TOAST. Dentro desse grupo da classificação TOAST em outras séries de AVCI no adulto jovem, as vasculites foram a causa do AVC entre 1,5% a 4% dos doentes. Esses valores podem ser mais elevados (12%) em idade pediátrica. Em 0,5% dos doentes com idade superior a 45 anos, a etiologia do AVCI foi vasculite. Em doentes com hemorragia intracraniana, as vasculites não são geralmente pesquisadas de forma sistemática: em 515 casos de hemorragia intracraniana internados no nosso centro, encontramos apenas uma vasculite (dados não publicados). As vasculites podem também ser excepcionalmente causa de hemorragia subaracnóidea. Apesar da sua raridade, o diagnóstico de vasculite tem implicações terapêuticas importantes, e um especialista em AVCs deve saber responder a algumas questões fundamentais sobre esse tema. O texto que se segue visa dar resposta, de forma pragmática, a algumas dessas questões, resumindo-se, apenas, aos aspectos mais relevantes de algumas entidades específicas, focando-se no que se refere à ocorrência de AVC.

O que é uma vasculite?

O termo “vasculite” significa inflamação nos vasos (incluindo artérias e veias de diferentes calibres), traduzindo um aspecto histológico. Classicamente a definição histopatológica implica que existe infiltrado inflamatório dentro (não apenas em torno) da parede dos vasos, associado a lesão mural (necrose fibrinoide). Esses achados ocorrem em várias doenças, pelo que o diagnóstico de determinada vasculite se faz por meio do conjunto de manifestações clínicas, marcadores biológicos e padrão de alterações imagiológicas e não por cada um desses aspectos isoladamente. Por outro lado, é necessário diferenciar as vasculites de outras vasculopatias que condicionam alterações morfológicas dos vasos sem que a inflamação esteja presente: vasculopatias não inflamatórias. São exemplos de vasculopatias não inflamatórias a síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (RCVS, do inglês *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*), a doença de Moyamoya, a displasia fibromuscular etc.

Como se classificam as vasculites do sistema nervoso central (SNC)?

Várias classificações foram elaboradas ao longo do tempo para tentar distinguir as diferentes vasculites. As vasculites podem ser classificadas, tendo em conta a sua etiologia, em primárias e secundárias. Nas vasculites secundárias, a etiologia da inflamação vascular está relacionada com lesão direta e/ou resposta imunológica a antígenos conhecidos, como, por exemplo, agentes infecciosos, fármacos, tóxicos, neoplasia, ou a lesão vascular mediada imunologicamente que ocorre no contexto de doença do tecido conjuntivo. Em 1990, foram publicados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR, do inglês American College of Rheumatology), critérios de classificação para as vasculites de etiologia indeterminada, ou vasculites primárias, de acordo com o calibre dos vasos predominantemente afetados: grande (aorta e seus ramos principais), médio e pequeno calibre. Posteriormente, na Conferência de Consenso de Chapel Hill, reviram-se esses critérios e distinguiu-se uma nova entidade: a poliangeíte microscópica. A descoberta dos autoanticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA, do inglês *anti-neutrophils cytoplasm antibodies*), associados a um subgrupo de vasculites de pequenos vasos, criou a necessidade de uma nova classificação, estando previsto atualmente um estudo multicêntrico para formulação de novos critérios de diagnóstico. O envolvimento dos vasos intracerebrais pode ocorrer no contexto de vasculite sistémica (vasculite secundária do SNC), ou ser exclusivo, denominando-se vasculite/angeíte primária do SNC (PACNS, do inglês *primary angiitis of the central nervous system*). Segundo a classificação de Chapel Hill, os vasos intracranianos são de médio calibre, sendo no presente capítulo a classificação adaptada às vasculites intracranianas, à semelhança de outros autores. A [Tabela 27.1](#) sistematiza a classificação utilizada.

Tabela 27.1

Classificação das vasculites do Sistema Nervoso Central

Classificação das vasculites do Sistema Nervoso Central		% AVCI/AIT	Avaliação complementar
1. Envolvimento exclusivo do SNC	Angeite Primária do SNC	40–47,6% ^a /28–50%	Biópsia Cerebral RM, Angiografia convencional
2. Vasculites sistêmicas primárias com envolvimento do SNC			
2.1. Vasos de grande calibre	Arterite de células gigantes	3–7%	VS Doppler/ Biópsia da artéria temporal
	Arterite de Takayasu	10–20%	Angiografia convencional
2.2. Vasos de médio calibre	Poliarterite nodosa	Raro	Angiografia convencional
	Doença de Kawasaki	–	
2.3. Vasos de pequeno calibre	Vasculites associadas a ANCA – Síndrome de Churg Strauss Granulomatose de Wegener Poliangeite microscópica??	6–39% ¹ 4% Raríssimo*	p-ANCA c- ANCA p – ANCA
2.4. Sem calibre de vaso predominante	Doença de Behçet	1,5%	Avaliação oftalmológica Teste de patergia
3. Vasculites sistêmicas secundárias com envolvimento do SNC			
3.1. Vasculites Infeciosas	Bacterianas: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Hemophilus influenza</i> , <i>Salmonella typhi</i> ; Espiroquetoses (<i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>); Micobactérias (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) Fungos (<i>aspergillus</i> , <i>coccidioides</i> , <i>mucormicoses</i> , <i>histoplasma capsulatum</i> , outros) Rickettsias Virais (VZV, CMV, HSV, VIH, hepatite B, C)		LCR: p. ex.: citológico VDRL, sorologia <i>Borrelia</i> Exame direto, bacteriológico, micobacteriológico Sorologia vírus VZ, PCR VVZ, HSV, Ag VIH AgHBS, Anti-HBS, anti-HBc, anti-HBe, anti-HCV, HCV, crioglobulinas
3.2. Vasculites associadas a doenças do tecido conjuntivo	Lúpus eritematoso sistêmico Síndrome de Sjögren	2–15% ⁹⁷	ANAS, anti-DNAs Anti-SSa, anti-SSb
3.3. Vasculites associadas a neoplasia	Linfoproliferativa (Linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin, leucemia de células cabeludas, outras) Adenocarcinoma (carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoma de células renais)	Rara	TC corpo PET scan
3.4. Vasculites a tóxicos/fármacos	Cocaína, anfetaminas		
3.5. Outras	Sarcoidose Síndrome ereto <i>versus</i> hospedeiro		

¹pequenas séries.

Que alterações histológicas são observadas nos vasos afetados?

Apesar da diversidade clínica, os padrões histológicos observados nas vasculites são relativamente monótonos. Tentando associar o calibre dos vasos predominantemente afetados à classificação histopatológica, podem-se categorizar as vasculites primárias nas que causam inflamação granulomatosa crônica, predominantemente nas artérias com lâmina elástica interna (p. ex.: arterite de Takayasu, arterite de células gigantes – ACG), nas que causam inflamação necrotizante das artérias de médio calibre (p. ex.: poliarterite nodosa – PAN) e nas que causam inflamação necrotizante, sobretudo em capilares, vénulas, arteríolas e pequenas artérias. Nas arterites de grandes vasos, o infiltrado inflamatório é composto por linfócitos CD4+ ativados, macrófagos e células gigantes. Embora não necessárias para o diagnóstico, quando presentes, as células gigantes multinucleadas (por vezes, formando granulomas) estão geralmente perto de uma lâmina elástica interna fragmentada. Pode-se observar estenose luminal ou oclusão devido à hiperplasia da íntima e ao subsequente espessamento

mural secundário à migração dos miofibroblastos e à sua proliferação. A disrupção da lâmina elástica pode conduzir à formação de dilatações aneurismáticas. As áreas de inflamação podem alternar com áreas não afectadas (*skip lesions*). Na PAN o processo inflamatório inclui a deposição de complexos imunes e a formação de nódulos, é igualmente segmentar, com predilecção pelas bifurcações ou ramificações vasculares, levando também à formação de microaneurismas. As vasculites de pequenos vasos caracterizam-se por inflamação necrotizante leucocitoclástica (presença de restos de neutrófilos mortos na parede dos vasos por defeito na sua remoção). O infiltrado inflamatório é composto principalmente por células linfomononucleares, sendo típica a necrose fibrinoide.

Os critérios de diagnóstico histológico de PACNS implicam a exclusão de diagnósticos alternativos para além da documentação de inflamação (mínimo de duas camadas de linfócitos dentro dos vasos, alteração estrutural da parede vascular, alterações isquémicas etc.).

Qual é a etiologia e quais são os mecanismos de lesão nas vasculites?

A inflamação decorrente da lesão vascular relacionada com determinado agente (p. ex.: infecção, agentes físicos, stress mecânico, drogas) é, em um indivíduo normal, transitória e conduz à eliminação desse fator, bem como à reparação com consequentes alterações da espessura e do diâmetro do vaso.

Nas diversas vasculites primárias, os eventos imunopatogénicos que iniciam a inflamação vascular ainda não são conhecidos. No entanto, conhecem-se alguns aspectos da resposta inflamatória normal e da disrupção da sua homeostasia. A lesão vascular desencadeia ativação dos macrófagos associados aos vasos e das células dendríticas, por meio da infiltração da parede celular por leucócitos circulantes. Moléculas exógenas (p. ex.: PAMPs, do inglês *pathogen associated molecular patterns*) e endógenas (p. ex.: alarminas) iniciam o processo inflamatório. As células endoteliais produzem citocinas que promovem o recrutamento de neutrófilos e monócitos, a ativação de cascatas de coagulação e do complemento, contribuindo para a amplificação da resposta inflamatória. Se essa resposta local for duradoura e extensa, ocorrerá uma resposta sistémica, com febre, prostração etc. relacionada sobretudo com libertação de IL-1beta, TNF-alfa e IL6.

No caso de resposta inflamatória persistente ou exagerada, em vez de reparação eficaz, pode ocorrer lesão vascular. Uma pequena molécula nuclear, libertada no processo de necrose, a HMGB1 (*high mobility group box*), parece ser muito importante para a passagem da inflamação aguda para a vasculite autossustentada.

Nas vasculites primárias, são descritos mecanismos de lesão relacionados com anticorpos, quer por lesão direta (p. ex.: anticorpos anticélulas endoteliais), quer pela deposição de complexos imunes (p. ex.: vasculite associada a hepatite B, C) ou pela sua interação com os neutrófilos, sobretudo nas vasculites de pequenos vasos. Nestas ocorre envolvimento precoce das células endoteliais, observando-se necrose, destruição da parede arterial, formação de aneurismas e hemorragia. Nas vasculites associadas a ANCA, a lesão tissular parece ser independente da deposição de complexos imunes ou complemento. Os ANCAs reagem contra a proteinase 3 (c-ANCA, com localização citoplasmática na imunofluorescência indireta) e mieloperoxidase (p-ANCA, com localização perinuclear) dos grânulos azurófilos dos neutrófilos e associam-se, respectivamente, os primeiros à granulomatose de Wegener e os últimos, à síndrome de Churg-Strauss e à poliangeíte microscópica. Esses autoanticorpos poderão ter um papel importante na lesão vascular.

Nas arterites que afetam preferencialmente as artérias musculares (de grande e médio calibres) com lâmina elástica interna e *vasa vasorum*, parecem ser as citocinas (produzidas sob orientação das células dendríticas e que ativam células T e macrófagos na parede do vaso) e os radicais livres de

oxigênio os responsáveis pela lesão vascular, que resulta em hiperplasia da íntima com oclusão arterial.

A lesão vascular do SNC pode ainda ser secundária a hipertensão, insuficiência renal crônica, toxicidade de medicação imunossupressora. Igualmente, em doentes com vasculite sistêmica conhecida e imunossupressão de longa duração, é fundamental excluir infecção oportunista do SNC.

Como se manifestam as vasculites do SNC?

A lesão vascular consequente ao processo inflamatório pode levar a estenose/oclusão ou dilatação/ruptura dos vasos condicionando sinais e sintomas neurológicos focais, multifocais (AVC isquêmico/hemorragico, crises epiléticas, coreia, mioclonias) ou difusos (p. ex.: cefaleia, síndrome confusional agudo, déficit cognitivo progressivo, alterações psiquiátricas), de acordo com a distribuição dos vasos envolvidos. Raramente as artérias espinhais são igualmente afetadas levando síndromes medulares. Três quadros clínicos, sem implicação patológica ou terapêutica, foram propostos com o objetivo de alertar para o diagnóstico de vasculite do SNC: 1) encefalopatia aguda, frequentemente apresentando-se como síndromes confusional aguda, que progride para estupor e coma; 2) pseudoesclerose múltipla – quadro semelhante à esclerose múltipla, com curso surto – remissão e presença de neuropatia óptica, romboencefalite, mas também com clínica menos típica, incluindo cefaleias, crises epiléticas, AVC hemisférico; 3) lesão pseudotumoral – apresentando-se com cefaleias e outros sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, sinais focais.

A presença de febre e sudorese noturna pode ocorrer mesmo quando há envolvimento exclusivo dos vasos intracranianos.

Quando pensar numa vasculite secundária?

A presença de sinais e sintomas de doença sistêmica (doença renal, pulmonar, gastrointestinais, lesões cutâneas, alterações oftalmológicas, articulares, febre, adenopatias) e o contexto epidemiológico (p. ex.: neuroborreliose em doentes com história de picada de carrapato/eritema migrans) devem fazer suspeitar de vasculite secundária.

Os sinais meníngeos são raros na PACNS, devendo a sua presença alertar para possível meningite (p. ex.: infecciosa).

Que doenças podem mimetizar as vasculites do SNC?

No diagnóstico diferencial das vasculites do SNC, devem considerar-se etiologias que podem levar a sintomatologia focal ou multifocal em território vascular: cardioembolismo (p. ex., endocardite infecciosa), coagulopatias (síndrome do anticorpo antifosfolípide, coagulação vascular disseminada, anemia falciforme), infecções graves (meningococcemia, malária), doenças metabólicas (p. ex.: doença de Fabry, MELAS), neoplasia (p. ex.: linfoma do sistema nervoso central, linfoma endovascular). Destacam-se ainda outras vasculopatias não inflamatórias, como RCVS, dissecação arterial intracraniana, displasia fibromuscular, doença de Moyamoya, doenças primárias do colágeno (síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos etc.).

A RCVS é um dos principais diagnósticos diferenciais da PACNS ou de outras vasculites com envolvimento isolado do SNC como apresentação inaugural. Essa síndrome caracteriza-se por cefaleia intensa, com ou sem crises convulsivas, ou déficits neurológicos focais e evidência em exames de imagem de vasoconstrição das artérias cerebrais que resolve espontaneamente em 1 a 3 meses. A maioria dos casos de RCVS é secundária (p. ex.: pós-parto, substâncias vasoativas), podendo estar associada a doenças do tecido conjuntivo. A RCVS é mais frequente em mulheres, entre os 20-40

anos, a sua instalação é mais abrupta, sendo os sinais focais mais frequentes no momento do início da cefaleia do que na PACNS. O exame de liquor cefalorraquiano (LCR), na RVCS, é normal ou apresenta ligeira pleocitose (menos de 10 células) enquanto, nas vasculites no SNC, apresenta frequentemente alterações.

Que exames complementares podem ser úteis na avaliação diagnóstica das vasculites do SNC?

Não existe um exame complementar único e específico que confirme o diagnóstico de vasculite do sistema nervoso. A avaliação complementar diagnóstica deve ser guiada por uma história clínica cuidada, com completa revisão de órgãos e sistemas e exame físico geral. Essa avaliação complementar permite, por um lado, verificar se existe lesão de outros órgãos para além do SNC; por outro, caracterizar o padrão de envolvimento vascular e diagnosticar causas de vasculite secundária, assim como excluir alguns diagnósticos alternativos.

A avaliação laboratorial deve incluir hemograma completo (que pode mostrar anemia, leucocitose inespecífica, mas frequentemente normal), velocidade de sedimentação, proteína C reactiva (PCR), enzimas hepáticas, função renal, complemento, crioglobulinas, fator reumatoide, anticorpos antinucleares (ANAS), antidsDNA (do inglês, *anti double-stranded DNA*), anti-Sm, anti-RNP, anti-SSa/Ro, antiSSb/La, anti Scl-70, anti-Jo c-ANCA, p-ANCA, anticoagulante lúpico (AL), anticorpo anticardiolipina (aCL), anti beta2-glicoproteína, sorologia virais (VIH, hepatites B, C, varicela zoster, herpes vírus, CMV, EBV), sorologia para doença de Lyme, sífilis, exame de urina. No caso de suspeita de infecção, devem realizar-se hemoculturas etc.

A maioria dos doentes com vasculite do SNC apresenta alterações do exame citoquímico do LCR, frequentemente aumento da celularidade e hiperproteínoorraquia. A presença de bandas oligoclonais ocorre em cerca de 50% dos doentes com PACNS. A determinação de sorologias virais no LCR e respectivos quocientes LCR/soro podem ser úteis, bem como os exames bacteriológico, micobacteriológico e micológico. A sorologia no LCR para vírus varicela zoster (VZV) é mais sensível do que a determinação de viral por PCR. A análise seriada do LCR foi reportada como sendo útil na monitoração da resposta à terapêutica.

A ressonância magnética (RM) e a ângio-RM cerebral são muito úteis na avaliação quer de sinais indiretos de vasculite cerebral (p. ex.: defeitos de perfusão cerebral, lesões isquêmicas, hemorragia intracerebral ou subaracnóidea), quer de sinais diretos, como o espessamento da parede vascular e o realce com contraste (aspecto muito importante para demonstração de inflamação nas vasculites de médios vasos não acessíveis a biópsia) ([Figura 27.1A](#)). Devem ser usados, além das sequências convencionais para avaliação do parênquima: 1. ponderações T2*, estudo de difusão/perfusão; 2. ângio-RM com a ponderação em TOF (do inglês *time-of-flight*), esta última preferencialmente realizada antes da administração de contraste; 3. imagens de alta resolução (3 mm ou menos) T1 e T1 com supressão de gordura após contraste, nas áreas com alterações na ângio-RM. O realce com contraste da parede arterial deve ser demonstrado em dois planos. Apesar de não mostrar alterações específicas, a RM cerebral é bastante sensível na demonstração de alterações em doentes com vasculite do SNC (p. ex.: hipersinal em T2 substância branca subcortical, núcleos da base). Os infartos cerebrais podem ser observados em cerca de 50% dos casos de PACNS, sendo geralmente bilaterais, em vários territórios arteriais e com diferentes idades. Quer na PACNS, quer em outras vasculites como NeuroBehçet foram descritas lesões pseudotumorais na RM. As alterações “tipo esclerose múltipla” são mais raras. O realce meníngeo após administração de gadolínio ocorre numa pequena percentagem de doentes.

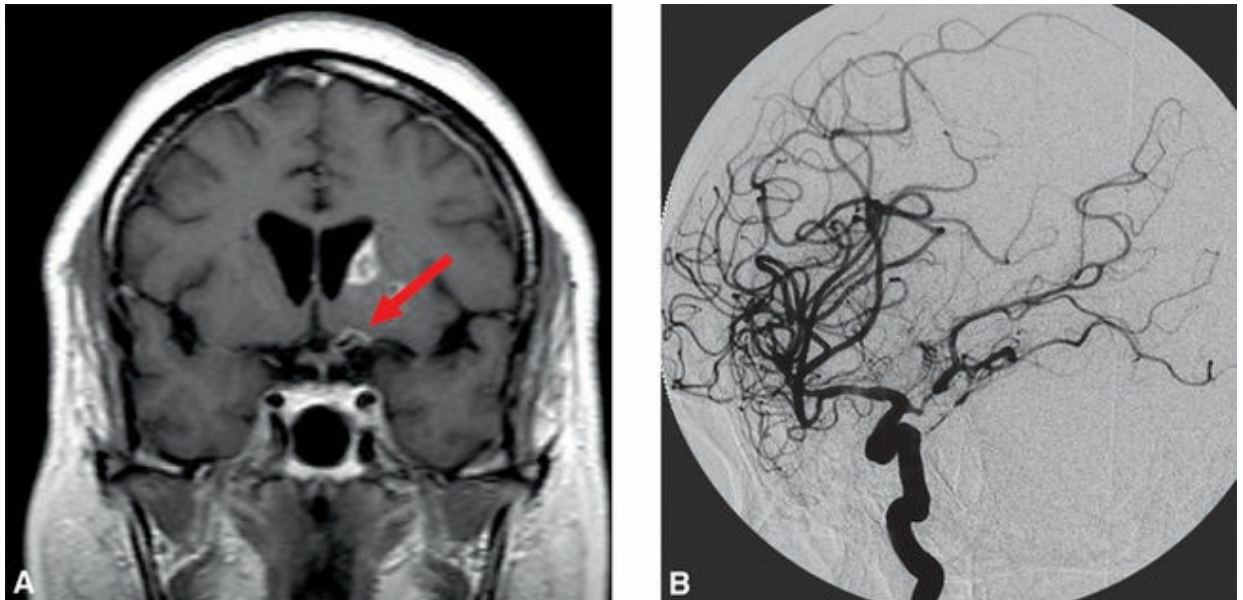


FIGURA 27.1 **A.** Cortes coronal de RM CE em ponderação T1 após administração de gadolínio. Observa-se lesão isquêmica em fase subaguda na cabeça do núcleo caudado esquerdo e realce da parede vascular da artéria cerebral média esquerda (seta vermelha) em doente com o diagnóstico provável de angéite primária do SNC. **B.** A angiografia convencional da mesma doente mostra estenoses segmentares e dilatações pós-estenóticas nas artérias cerebrais média e anterior esquerdas, visíveis em plano sagital.

FDG-PET/PET TC pode ajudar a identificar vasculite em doentes com essa hipótese diagnóstica, orientar local de biópsia, avaliar a extensão da doença e a resposta à terapêutica nas vasculites de grandes vasos. No entanto, o custo desse exame limita sua utilização.

A ultrassonografia ([Figura 27.2](#)) é um método não invasivo pouco dispendioso que se tem mostrado muito útil na demonstração de inflamação na ACG (tipicamente halo hipoeicoico, correspondente ao edema na parede vascular). A sua sensibilidade e sua especificidade são semelhantes às da RM de alta resolução. As alterações típicas habitualmente desaparecem após 16 dias de corticoterapia.



FIGURA 27.2 Espessamento das artérias temporais superficiais em doente com ACG.

O papel da ultrassonografia dos vasos cervicais/cerebrais está menos estabelecido nas vasculites de grande e médio calibres. Na arterite de Takayasu parece ter boas sensibilidade e especificidade ([Figura 27.3](#)).

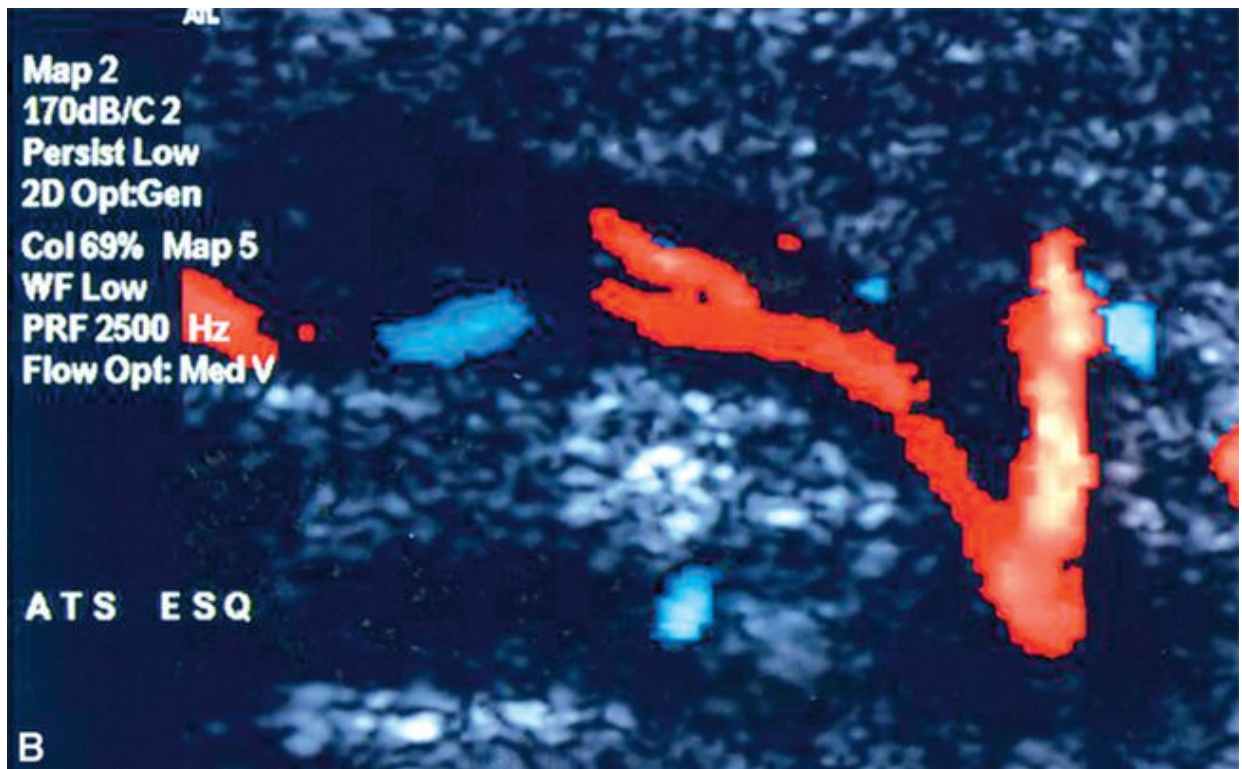


FIGURA 27.3 Doppler da bifurcação carotídea e ACI esquerda de doente com arterite de Takayasu. Notam-se estenoses segmentares extensas condicionadas por espessamento difuso da parede arterial.

A angiografia cerebral convencional pode mostrar estenoses segmentares, multifocais, dilatações pós-estenóticas (Figura 27.1B), por vezes com padrão em “rosário de contas”, aneurismas, regiões com pobreza vascular. No entanto, a especificidade e a sensibilidade desse exame invasivo são relativamente baixas: as alterações descritas podem ocorrer em várias vasculopatias não inflamatórias, e a angiografia não tem resolução suficiente para identificar alterações em vasos de pequeno calibre. A angiografia do arco supra-aórtico e da aorta abdominal permite caracterizar o padrão de envolvimento vascular e é sobretudo utilizada na suspeita de arterite de Takayasu (frequentemente mostrando estenoses das artéria subclávias, carótidas internas, aneurisma da aorta abdominal) ou na PAN (com típicos aneurismas distais das artérias renais).

A biópsia cerebral permite fazer o diagnóstico definitivo de vasculite. Deve ser realizada da área não eloquente com alterações na RM (p. ex.: realce com gadolínio) ou das meninges e do lobo temporal não dominante. Apesar de ser um exame invasivo e de a sua sensibilidade não ser tão elevada como desejável (perto dos 70%), é o exame que conduz ao diagnóstico definitivo e permite fazer o diagnóstico de outras doenças, como linfoma, esclerose múltipla, infecção, com tratamentos específicos.

A biópsia da artéria temporal permite confirmar o diagnóstico de ACG, sendo a prevalência das alterações histológicas, em casos de suspeita de diagnóstico, de 39%. A extensão da biópsia deve ser de pelo menos 1 cm e mantém-se informativa até 4 a 6 semanas após o início da corticoterapia.

Que opções terapêuticas existem?

A orientação terapêutica nas vasculites implica: 1) identificação da síndrome vasculítica específica e do antígeno específico; 2) tratamento da doença subjacente (na vasculite secundária); 3) avaliação da lesão multiorgânica e da gravidade da doença por meio de índices clínicos (p. ex.: índice de lesão por vasculite e escore de atividade de vasculite de Birmingham) ou biomarcadores (p. ex.: VS, PCR, ANAs

ou ANCA, exames imagiológicos), 4) corticoterapia e/ou agente imunossupressor, geralmente a ciclofosfamida oral ou em pulsos endovenosos (2-2,5 mg/kg/dia). Num doente sintomático com suspeita de vasculite, a terapêutica não deve ser adiada. A corticoterapia, geralmente com prednisolona, é iniciada numa dose de 40 a 60 mg/dia (geralmente 1 mg/kg/dia), por via oral, para uma indução inicial da remissão. Nos casos mais graves, pode optar-se por pulsos de 3-5 dias de metilprednisolona endovenosa (1 g/dia), seguidos de corticoterapia oral. Após remissão clínica/melhora dos parâmetros laboratoriais, faz-se redução gradual da dose de corticoides. Os imunossupressores, como metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil, são utilizados nos quadros mais graves, quando há resistência aos corticoides, ou como poupadores de corticoides. A sua utilização baseia-se em pequenos ensaios controlados, ensaios abertos e séries de doentes. O mesmo acontece com a utilização de terapia biológica com anticorpos anti-TNF alfa ou depletores de células B (rituximab), não se conhecendo sua eficácia na terapêutica das vasculites.

Além da terapêutica imunossupressora, a prevenção lesão vascular secundária à hipertensão arterial (p. ex.: relacionada com envolvimento renal) deve ser ativa. A terapêutica com dose baixa de aspirina diminui a taxa de perda visual e AVCIs na arterite de células gigantes.

A terapêutica cirúrgica/endovascular das estenoses arteriais nas vasculites de grandes vasos (sobretudo na arterite de Takayasu) é necessária em casos de hipertensão refratária à terapêutica (p. ex.: relacionada com estenose das artérias renais), claudicação, insuficiência valvular, doença cerebrovascular ou coronária. Preferencialmente deve ser realizada quando há estabilidade clínica, pois a taxa de reestenose é muito menor do que se realizada durante a fase inflamatória ativa.

Qual o prognóstico?

Na PACNS a maioria dos doentes parece responder à terapêutica, no entanto existe aumento da mortalidade e da morbilidade, sobretudo relacionado com a presença de sinais neurológicos focais, isquemia cerebral, déficite cognitivo e sinais angiográficos de envolvimento de grandes vasos. Habitualmente o envolvimento do SNC nas vasculites primárias ou de doenças do tecido conjuntivo ocorre no contexto de doença grave, implicando adoção de terapêuticas mais agressivas.

Entidades específicas

Angeíte primária do SNC

A primeira descrição de um caso de angeíte primária do SNC foi feita em 1959 (embora possíveis casos possam ser identificados a partir de 1922). Na literatura, essa entidade aparece com outros nomes: vasculite isolada do SNC, angeíte granulomatosa. É uma entidade rara (incidência anual 2,4/milhão pessoas/ano), que pode afetar o cérebro e a medula espinal (artérias de pequeno e médio calibres), sendo, muitas vezes, um diagnóstico de exclusão. Em 1988, foram propostos os seguintes critérios de diagnóstico: 1. História de déficite neurológico que permanece sem explicação após estudo diagnóstico exaustivo (incluindo punção lombar e estudos de neuroimagem); 2. Evidência angiográfica clássica de vasculite ou evidência histopatológica de vasculite no SNC; 3. Ausência de evidência de vasculite sistêmica ou qualquer outra doença a que os achados angiográficos ou histopatológicos possam ser atribuídos. Foram propostas modificações desses critérios, com o intuito de prevenir que doentes com RVCS fossem erroneamente tratados com imunossupressores: 1. Diagnóstico definitivo, se diagnóstico histológico; 2. Diagnóstico provável na ausência de confirmação histológica, se achados de elevada probabilidade na angiografia, com alterações na RM e perfil de alterações no LCR compatíveis com PACNS.

A PACNS afeta predominantemente homens entre os 40 e os 60 anos, apresentando-se mais

frequentemente por cefaleia de curso progressivo e encefalopatia. No entanto, AVC ou déficits neurológicos focais permanentes ocorreram em 40%-47,6%, e os acidentes isquêmicos transitórios (AITs), em cerca de 28% dos doentes. Alguns doentes com PACNS apresentam simultaneamente vasculite granulomatosa e linfocitose meníngea associadas a depósito de amiloide abundante nos vasos afetados. Esses doentes têm mais frequentemente disfunção cognitiva, início mais agudo, realce leptomeníngeo proeminente na RM, verificando-se, na maioria dos casos, boa resposta à corticoterapia. Além dessa variante de PACNS associada à angiopatia amiloide, outras variantes foram propostas de acordo com o calibre dos vasos envolvidos: PACNS de pequenos vasos e PACNS de médios vasos. Nos doentes com envolvimento predominante dos pequenos vasos, são mais frequentes quadros de encefalopatia difusa, elevação de parâmetros laboratoriais de fase aguda e recorrência com necessidade de corticoterapia prolongada. Em oposição, nos doentes com lesão preferencial dos vasos de médio calibre, a apresentação focal ou multifocal é, muitas vezes, monofásica, cursando sem alterações laboratoriais.

Arterite de células gigantes (ACG) (Figura 27.2)

Esta arterite é também denominada arterite de Horton, arterite granulomatosa ou arterite temporal. No entanto, as classificações da ACR e de Chapel Hill advogam o termo ACG, visto que outras vasculites podem afetar a artéria temporal, e nem todos os doentes têm envolvimento da artéria temporal. Para fazer o seu diagnóstico, é necessária a presença de, pelo menos, três dos seguintes critérios: 1. Idade de início > 50 anos, 2. Cefaleia de novo, 3. Claudicação da mandíbula, língua ou deglutição, 4. Dor à palpação ou diminuição do pulso nas artérias temporais; 5. VHS > 50 mm/h, 6. Biópsia da artéria temporal comprovando vasculite. É a vasculite primária mais prevalente (2-20/100.000 doentes acima dos 50 anos), aumentando a sua frequência 20 vezes da sexta para a nona década de vida, e é mais frequente no Norte da Europa, sendo rara em indivíduos não caucasianos. As mulheres são cerca de duas a quatro vezes mais afetadas do que os homens. Os ramos da artéria carótida externa são preferencialmente afetados, incluindo artéria temporal superficial, artéria occipital, artérias lingual e facial e ramos intraorbitários, resultando em cefaleia, claudicação da língua e da mandíbula, além de alterações visuais. O envolvimento visual é o mais temido e ocorre em 14%-70% dos doentes, geralmente no início da doença: amaurose fugaz, diminuição da acuidade visual, diplopia, dor ocular. Essas alterações visuais podem resultar de neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA) – mecanismo mais frequente –, oclusão da artéria central da retina, oclusão da artéria cilioretiniana ou neuropatia óptica isquêmica posterior (NOIP). A perda permanente de visão é geralmente grave e pode ser bilateral em cerca de um terço dos doentes, ocorrendo o envolvimento subsequente do segundo olho, na maioria dos casos, em 2 semanas. A inflamação de grandes vasos, como as artérias subclávias, axilar e mesmo aorta, com síndrome do arco aórtico (claudicação dos membros superiores, diminuição dos pulsos periféricos), ou ocorrência de dilatações e formação de aneurismas, têm sido recentemente reconhecidas. O envolvimento neurológico ocorre em cerca de 30% dos doentes, sendo 14% neuropatias e menos frequentemente AITs ou AVCs (3%-7%) por envolvimento das artérias vertebrais ou carótidas internas. A razão de infartos carotídeos/infartos vertebrobasilares em doentes com ACG é menor do que a observada na população em geral. Numa série de 4.086 primeiros AVCIs, seis doentes tinham o diagnóstico histológico de ACG (0,15%).

A ACG associa-se à polimialgia reumática, podendo as dores da cintura escapular antecederem as manifestações clássicas da doença.

O Doppler da artéria temporal é, muitas vezes, útil para o diagnóstico, sendo este confirmado pela biópsia da artéria temporal. Considerando-se a hipótese de ACG, não se deve protelar a corticoterapia, única forma prevenção da perda visual.

Arterite de Takayasu

Esta panarterite granulomatosa atinge predominantemente mulheres (75%-97%), com idade média de início na terceira década de vida. Rara nas regiões ocidentais, é mais comum em orientais (incidência anual nos EUA de 2.6/milhão). O seu diagnóstico pode ser efetuado se forem preenchidos três dos seguintes critérios: 1. Início < 40 anos de idade, 2. Claudicação de uma extremidade, 3. Diminuição de pulso de artéria braquial, 4. > 10 mmHg na pressão arterial sistólica entre os membros superiores, 5. Sopros sobre as artérias subclávias ou a aorta, 6. Estenose/oclusão da aorta, seus ramos principais ou grandes artérias proximais dos membros.

Em mais de 70% dos doentes, sintomas constitucionais, como febre, mal-estar, cefaleia e tonteados, precedem o aparecimento de sintomas relacionados com a insuficiência vascular. A taxa de sobrevivência aos 5 anos na arterite de Takayasu é cerca de 90%, sendo em cerca de 20% dos casos uma doença monofásica, em 40%, com curso recidivante, e, nos restantes, após uma fase aguda inflamatória, segue-se curso crônico indolente. O padrão de envolvimento vascular parece variar entre diferentes populações (p. ex.: aorta abdominal e artérias renais em indianos, arco aórtico e seus ramos nos japoneses). Esses dados devem ser tidos em conta quando se analisam as taxas de AVC/AIT reportadas nas diferentes séries (10%-20%). O mecanismo do AVC é atribuído à estenose dos vasos extracranianos, no entanto foram já documentadas estenoses de vasos intracranianos. O AVC na arterite de Takayasu pode também ser secundário à hipertensão.

Poliarterite nodosa

A PAN clássica envolve os vasos de pequeno e médio calibres de vários órgãos (menos frequentemente baço e pulmão), apresentando-se tipicamente por insuficiência renal e hipertensão, seguindo-se os aspectos gastrointestinais. Cerca de 20% dos doentes são positivos para o antígeno/anticorpo da hepatite B. A PAN pode cursar com cardiopatia isquêmica. O envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) é mais frequente, mas a isquemia cerebral e a hemorragia podem ocorrer, quer por envolvimento direto dos vasos cerebrais, quer por lesão secundária à hipertensão ou à cardioembolia. Além dos aspectos típicos de vasculite, a angiografia convencional pode mostrar aneurismas intracranianos, os quais podem raramente causar hemorragia subaracnóidea.

Vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Estas vasculites necrotizantes são um grupo de doenças raras (200/milhão) caracterizadas pela inflamação dos vasos de pequeno e médio calibres, associadas a doença sistêmica generalizada, geralmente com disfunção renal.

A síndrome de Churg Strauss – ou granulomatose alérgica – define-se como uma inflamação granulomatosa rica em eosinófilos, envolvendo o trato respiratório, associando-se a asma, alergia e eosinofilia (>10%). Cerca de 50% dos doentes são soropositivos para p-ANCA, estando essa positividade associada a maior taxa de envolvimento renal, doença pulmonar parenquimatosa, envolvimento do SNP (muito mais frequente) e do SNC. Um quarto dos doentes é positivo para c-ANCA. A doença cardíaca parece ser mais frequente no grupo dos seronegativos. O AVC foi reportado em cerca de 6%-39% em pequenas séries de casos, embora o mecanismo subjacente nem sempre fique claro (resultado de lesão direta dos vasos do SNC, como complicação de endomiocardite eosinofílica relacionada com a doença).

A granulomatose de Wegener afeta predominantemente o trato respiratório superior e o inferior (úlceras orais e/ou rinorreia, epistaxis, alterações na radiografia de tórax) e o rim (micro-hematuria). A maioria dos doentes é soropositiva para c-ANCA. O sistema nervoso é afetado entre 10%-35% dos doentes, sobretudo o SNP. A vasculite cerebral de pequenos vasos é muito rara, assim como a

ocorrência de AVC (4%).

A poliangeíte microscópica associa-se à positividade para p-ANCA, envolvendo frequentemente os pequenos vasos pulmonares e renais. A ocorrência de AVCI é raríssima.

Os doentes com vasculite associada a ANCA parecem ter risco maior de doença cardiovascular do que doentes com mesmo grau de com insuficiência renal.

Lupus eritematoso sistêmico (LES)

O diagnóstico de LES implica a presença de quatro ou mais dos seguintes 11 critérios: 1. Rash malar, 2. Rash discoide, 3. Fotossensibilidade, 4. Úlceras orais, 5. Artrite, 6. Serosite, 7. Crises epilépticas ou psicose, 9. Alterações hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia), 10. Alterações imunológicas (anti-dsDNA, anti-Sm, anticorpo antifosfolípide (aFL), aCL, teste anticoagulante lúpico positivo, sorologia para sífilis falsamente positiva), 11. ANAS. A doença cerebrovascular é mais frequente nos doentes com LES do que na população geral. Os AVCIs podem associar-se a coagulopatia secundária à presença de aFL, doença hipertensiva arteriolar, aterosclerose acelerada e, excepcionalmente, a vasculite ou cardioembolismo (p. ex.: endocardite de Libman-Sacks). Fatores como uremia, hipertensão arterial e trombocitopenia podem levar à ocorrência de hemorragia intracerebral, mais frequentemente micro-hemorragias. No nosso centro, em 2 de 143 doentes (1,4%) com AVCI com idades inferiores a 55 anos foi feito o diagnóstico de LES (1 aFL positivo) (dados não publicados).

A terapêutica do neurolúpus permanece empírica, com base em algumas séries de doentes e escassos ensaios clínicos. Na disfunção do SNC grave focal, como a trombose arterial associada à presença de aFL ou na trombose venosa cerebral (TVC), deve iniciar-se anticoagulação. Se o AVC é recorrente, deve associar-se um antiagregante. A antiagregação com dose baixa de aspirina está indicada em doentes com AVCI sem aFL e na prevenção primária de isquemia cerebral em doentes com aFL. Na disfunção difusa do SNC, a corticoterapia está indicada como primeira linha (tratamento agudo: metilprednisolona endovenosa; tratamento crônico com corticoides orais +/- outros imunossupressores). Nos casos refratários, a administração de imunossupressores, como a ciclofosfamida endovenosa ou outros (p. ex.: metotrexato, azatioprina, rituximab, plasmaferese, IgG), pode ser utilizada.

Vasculites infecciosas

Vários microrganismos se associam à vasculite do SNC (ver [Tabela 27.1](#)). As meningoencefalites bacterianas e tuberculosa podem complicar-se de vasculite (21,8% de complicações vasculares arteriais na meningite pneumocócica). Infecções virais (hepatite B, EBV, CMV, parvovírus 19) e fúngicas (*Aspergillus* e *Cândida sp* nos imunodeprimidos, *Coccidioides immitis* em zonas endêmicas) foram associadas à vasculite cerebral. Destacam-se as seguintes vasculites infecciosas:

a. Vasculopatia a Varicela Zoster Vírus (VZV): Após a lesão de herpes na região oftálmica, pode ocorrer vasculopatia, mais frequentemente no hemisfério cerebral ipsilateral, caracterizada por estenoses segmentares dos vasos visíveis na angiografia. Na apresentação clínica típica (que ocorre em 0,5% dos casos), a hemiparesia, a hemihipostesia contralateral ou a afasia instala-se algum tempo (média 4 meses) após as lesões cutâneas. No entanto, a ocorrência de *rash* não é obrigatória (63% dos casos). O LCR mostra pleocitose e títulos elevados de anticorpo antiviral. Em cerca de um terço dos doentes, existe imunossupressão subjacente. As pequenas e grandes artérias estão envolvidas em 50% dos casos, as pequenas artérias exclusivamente em 37% e apenas as grandes artérias, em 13% dos doentes. Tipicamente a artéria carótida interna distal, a artéria cerebral média e a anterior proximais são afetadas. Foram igualmente descritos casos de hemorragia subaracnóidea e dilatações aneurismáticas

associadas a vasculopatia a VZV, tendo-se demonstrado a presença do vírus na parede vascular. Estima-se que em crianças a infecção por VZV seja a causa de AVC em 7%-31%. As medidas terapêuticas variam de centro para centro, baseando-se quer na administração de aciclovir endovenoso (10-28 dias) isoladamente ou em associação a corticoterapia.

b. Arterite luética. A sífilis é uma infecção crônica multissistêmica pelo *Treponema pallidum*, com transmissão venérea ou vertical. A incidência da doença é maior nos países em desenvolvimento, mas tem aumentado nos últimos anos na Europa e nos EUA. A classificação da neurosífilis baseia-se, classicamente, no conceito de que as diferentes manifestações clínicas da doença são diferentes ao longo do tempo. Assim, descrevem-se vários síndromos: meníngea, meningovascular, paresia geral e *tabes dorsalis*, com latências médias de meses, 5 anos, 10 anos e 15 a 20 anos, respectivamente. Atualmente, com a utilização generalizada de penicilina, a sífilis recente é mais frequente do que a tardia.

A forma mais comum de vasculite sífilítica ([Figura 27.4](#)), a arterite de Heubner, é uma endarterite obliterante crescêntica que afeta as artérias de grande e médio calibres, condicionando estenose com consequente isquemia dos territórios afetados (mais frequentemente artéria cerebral média seguida da artéria basilar). As dilatações aneurismáticas da raiz da aorta são características da arterite luética. O diagnóstico de neurosífilis depende de testes sorológicos e exame do LCR. Este deve ser realizado em todos os doentes com sorologia positiva para sífilis e doença neurológica, oftalmológica ou sífilis terciária, ou nos que recaíram após terapêutica e, ainda, nos doentes HIV+ com sífilis tardia latente ou de duração indeterminada. A penicilina G endovenosa é recomendada para todas as formas de neurosífilis e doença sífilítica ocular. Uma alternativa para doentes em ambulatório é a penicilina benzatínica com probenecid oral.

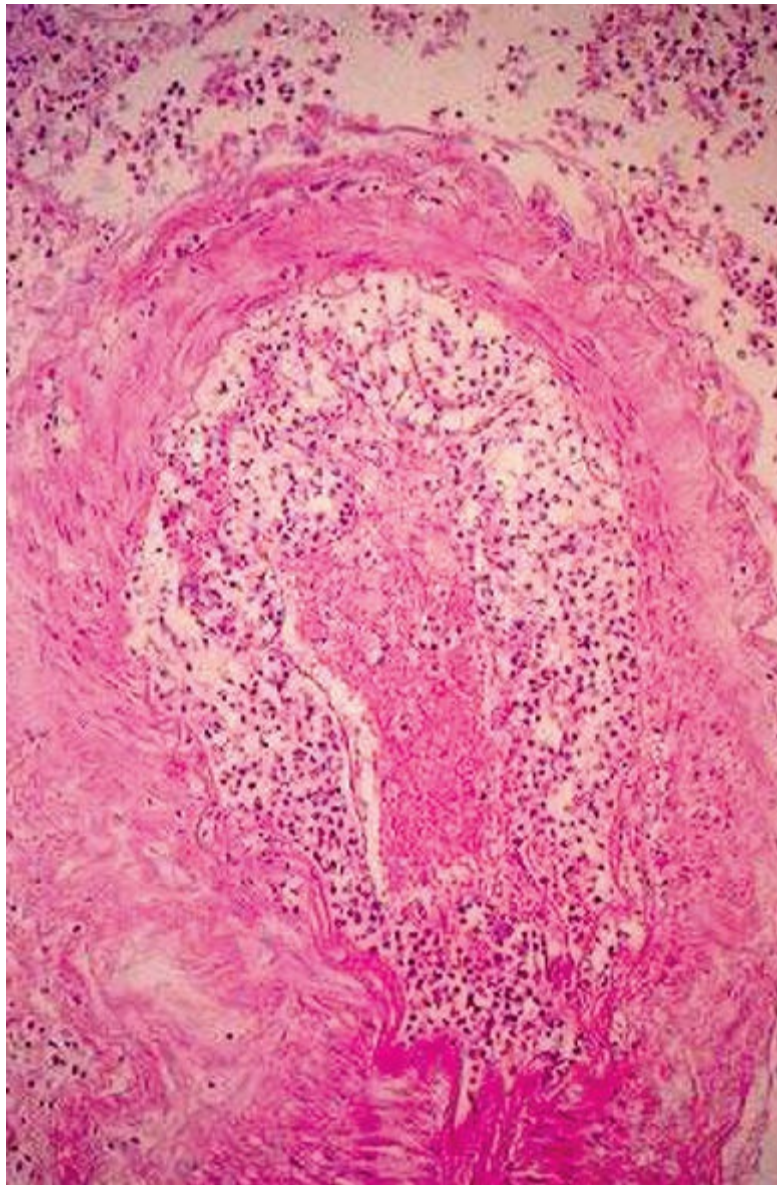


FIGURA 27.4 Arterite luética – Panarterite (envolvimento de toda a parede arterial) de artéria meníngea em doente com neurosífilis. (Cortesia do Professor Doutor José Pimentel.)

c. A neuroborreliose de Lyme resulta da infeção sistémica pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi* sp, sendo a tríade clássica: meningite linfocítica, neuropatia de pares cranianos e radiculoneurite. O envolvimento do SNC é raro. A vasculite cerebral devida a neuroborreliose pode afetar as artérias de pequeno, médio e grande calibres, podendo manifestar-se por hemorragia subaracnóidea, hemorragia intracerebral e, mais frequentemente, por AVCI. O diagnóstico de neuroborreliose baseia-se em história clínica, exame do LCR e determinação de anticorpos no soro e no LCR. Nos EUA, visto que as estirpes são mais homogêneas, uma sorologia negativa num doente com AVC afasta a hipótese de neuroborreliose. Devido à heterogeneidade das estirpes na Europa, a determinação de anticorpos por ELISA, seguida de *western blot* confirmatório é menos confiável, sendo indispensável a determinação do índice de anticorpo específico LCR/soro. A terapêutica com ceftriaxone endovenoso, 2 a 3 semanas, é a mais frequentemente usada.

d. O AVC nos doentes com infeção VIH é raro na ausência de infeção não VIH e pode ter vários mecanismos. Numa série recente de doentes seropositivos, a causa de AVC foi atribuída à vasculite (secundária a infeções por VZV, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* etc.) em 13% dos

casos. A vasculite por lesão exclusiva do vírus parece ser muito menos frequente. A ocorrência de vasculopatia com dilatações aneurismáticas das artérias intracranianas, tipicamente fusiformes, foi descrita em crianças infectadas com VIH e muito raramente em adultos. Nesses doentes, ao contrário da vasculopatia cerebral a VZV, não foi ainda demonstrada a presença do VIH na parede dos vasos afectados e, em muitos dos casos descritos, não foi realizada sorologia para VZV. Por esses motivos, não pode ser estabelecida uma relação causal inequívoca entre a infecção VIH e a vasculopatia associada a aneurismas intracerebrais. Apesar de a terapêutica antiretroviral com inibidores da protease ter sido associada a doença aterosclerótica prematura, incluindo infarte agudo do miocárdio e AVC, numa série de doentes gravemente imunodeprimidos, não influenciou significativamente o mecanismo do AVC (aterotrombótico *versus* não aterotrombótico).

Doença de Behçet (Figura 27.5)

A doença de Behçet é uma doença inflamatória vascular multissistêmica de causa desconhecida. A sua incidência é maior na bacia mediterrânica, no médio e no extremo oriente (Rota da Seda), sendo a idade média de início entre os 30 e 40 anos. Os critérios de diagnóstico incluem ulceração oral e genitais recorrentes, lesões oftalmológicas, lesões cutâneas e teste de patergia positivo. O envolvimento do SNC é variável (1,3%-59%), podendo ser dividido em parenquimatoso e neurovascular: TVC, aneurismas intra e extracranianos, arterite intracraniana. A TVC foi reportada em cerca de 18% dos casos de neuroBehçet. O AVCI é raro (1,5%), bem como a apresentação parenquimatosa pseudotumoral. Apesar de existirem infiltrados inflamatórios nas artérias e veias sistêmicas de todos os calibres, no SNC os achados mais frequentes são de perivasculite.

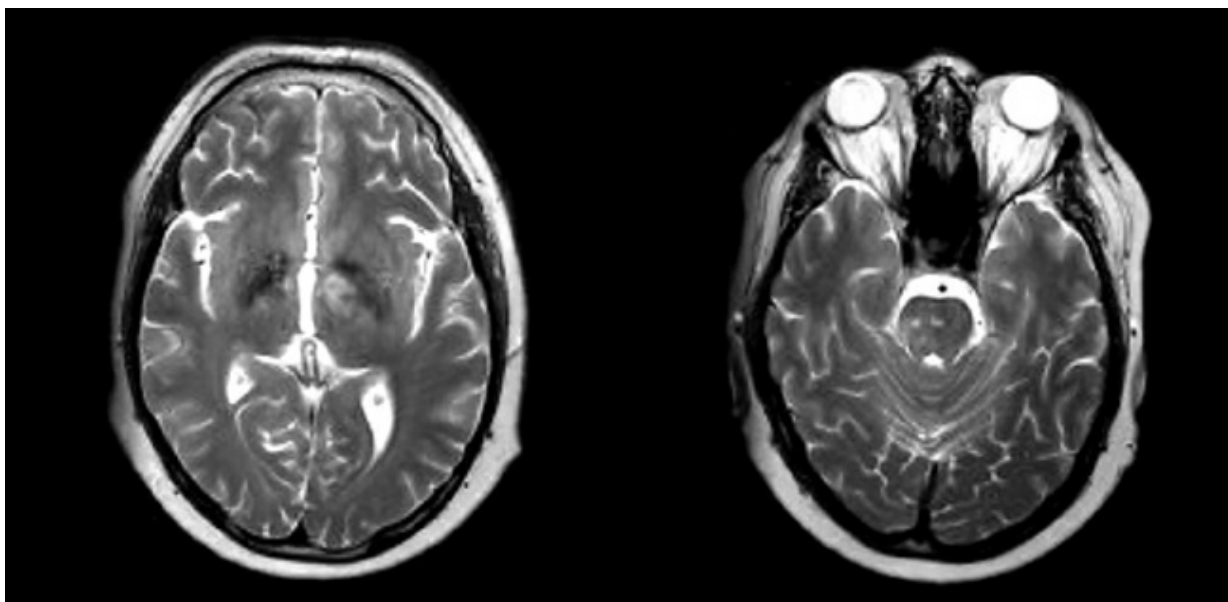


FIGURA 27.5 Hiperintensidades diencefálicas e protuberanciais em corte transversal de ponderação T2 de RM CE de doente com NeuroBehçet.

Outras entidades

No contexto apropriado considera-se para o diagnóstico diferencial de vasculite do SNC vasculites primárias, como a doença de Kawasaki (doença rara que ocorre predominantemente em idade pediátrica, podendo causar AVC e encefalopatia), púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia

essencial e vasculite de hipersensibilidade, bem como vasculites secundárias a outras doenças autoimunes (esclerodermia, artrite reumatoide, doença de Sjögren, sarcoidose, doença inflamatória intestinal), a neoplasia (linfomas, tricoleucemia, histiocitose, carcinomatose meníngea) e a tóxicos (Tabela 27.1).

Conclusão

As vasculites do SNC são causas raras de AVC, mas potencialmente tratáveis. Existe grande variabilidade na prática clínica, sobretudo no que diz respeito ao papel dos vários exames complementares de diagnóstico e tratamento médico. Os estudos multicêntricos em curso ajudarão a melhorar a avaliação diagnóstica e as estratégias terapêuticas.

ARTERIOPATIAS NÃO ATEROSCLERÓTICAS

Além das vasculites, existem inúmeras causas de arteriopatia não aterosclerótica (Tabela 27.2), algumas das quais são discutidas a seguir. A dissecção arterial cervicocefálica é a mais comum delas.

Tabela 27.2

Causas de arteriopatia não aterosclerótica, não vasculítica

Doença	Diagnóstico
Dissecção arterial cervicocefálica ou intracraniana	Angiografia digital, RM, ângio-RM, ângio-TC
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	Anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina IgG e IgM e anti-beta 2 glicoproteína I
Anemia falciforme	Eletroforese de hemoglobina
Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível	Angiografia digital, RM, ângio-RM, ângio-TC
Doença e síndrome de Moyamoya	Angiografia digital
Displasia fibromuscular	Angiografia digital
Angiopatia induzida por radiação	Angiografia digital
Hiper-homocisteinemia	Dosagem da homocisteína
Linfoma intravascular	Biópsia cerebral
Angiopatia amiloide cerebral	Biópsia cerebral
Doenças genéticas	
CADASIL	Biópsia de pele, análise genética do gene do Notch3
Doença de Fabry	Dosagem da galactosidase α
MELAS	Biópsia de músculo
Angiopatias associadas a mutações do gene COL4A1	Análise genética do gene COL4A1
CARASIL (síndrome de Maeda)	Biópsia cerebral, análise genética do gene HTRA1

RM – ressonância magnética, ângio-RM – angiorressonância magnética, ângio-TC – angiotomografia computadorizada, CADASIL – *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, MELAS – *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*, CARASIL – *cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*

Dissecção arterial cervicocefálica

A dissecção arterial ocorre quando existe laceração na íntima vascular, promovendo o extravasamento sanguíneo para o interior da parede arterial e a formação de hematoma intramural. As dissecções

cervicocefálicas eram consideradas incomuns, entretanto são cada vez mais reconhecidas, em virtude do aumento da familiaridade dos clínicos e radiologistas com o seu diagnóstico.

A porção cervical da artéria carótida interna é afetada em 75% dos pacientes, geralmente a aproximadamente 2 cm distal à bifurcação, e a artéria vertebral, em 15% das vezes. Menos comumente, as artérias carótida interna intracraniana, vertebral intracraniana, cerebral média e basilar estão envolvidas.

As dissecções são denominadas traumáticas quando estão claramente associadas a um trauma penetrante ou fechado e são denominadas espontâneas quando não estão associadas a um trauma ou quando há história de um traumatismo trivial.

Epidemiologia

Estudos de base populacional indicam incidência de dissecção espontânea da artéria carótida interna de 2,6/100.000 em Rochester, Minnesota e de 2,9/100.000 em Dijon, França. Séries hospitalares sugerem que as dissecções arteriais são responsáveis por 1% a 2,5% dos AVCIs, na população geral, e por 5% a 20%, em indivíduos abaixo dos 45 anos. Parece lógico supor que, como muitos pacientes com dissecções não apresentam sintomas de AVC, essas taxas de incidência estão provavelmente subestimadas. Nas dissecções carótidas extracranianas, ambos os sexos são igualmente afetados, os homens jovens parecem ser mais acometidos nas dissecções intracranianas. Segundo alguns estudos, as dissecções vertebrais extracranianas e de múltiplos vasos são mais comuns em mulheres. Pessoas de todas as idades podem ser afetadas, entretanto as dissecções acometem mais jovens – nas dissecções extracranianas das artérias carótidas, 70% dos casos ocorrem em indivíduos entre 35 e 50 anos. As dissecções intracranianas ocorrem predominantemente em adolescentes e adultos abaixo dos 30 anos.

Fisiopatogenia

Nas dissecções ocorre tipicamente um defeito da camada íntima, permitindo a penetração de sangue na parede arterial. O hematoma intramural propaga-se dentro da camada média por variáveis distâncias; como consequência, as seguintes condições podem ocorrer:

1. A formação de um hematoma intramural alongado, que geralmente reduz a luz arterial verdadeira e angiograficamente apresenta-se como uma estenose alongada e irregular. Em casos extremos, este estreitamento é intenso, e a aparência angiográfica é referida como sinal do cordão ([Figura 27.6](#)).

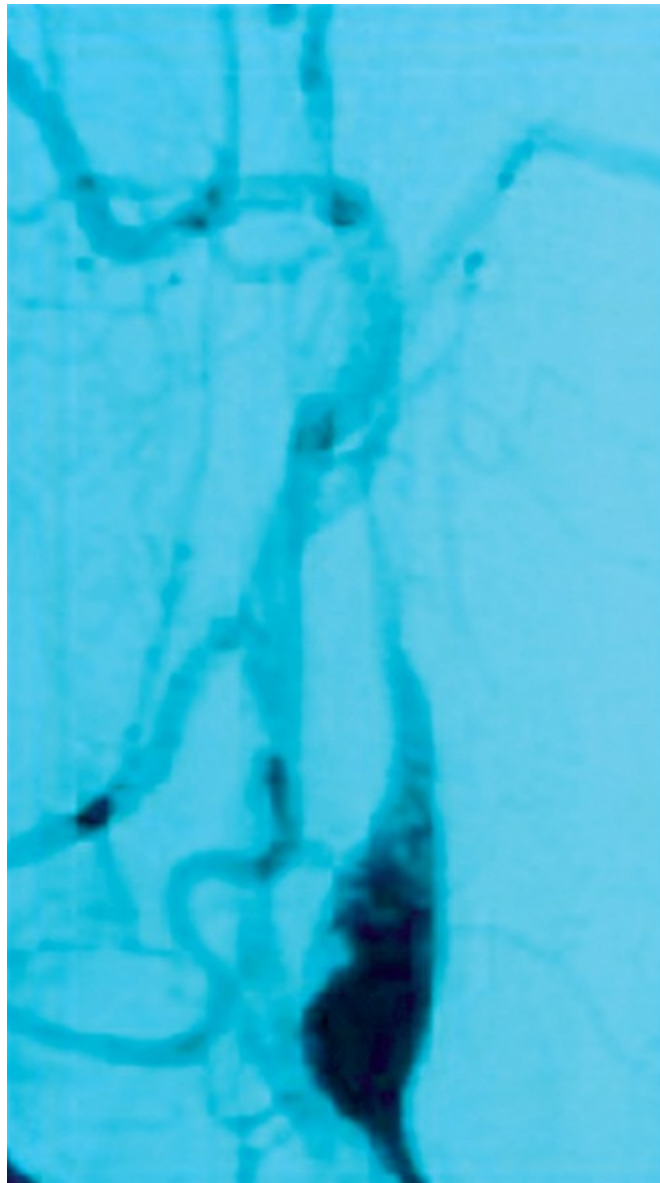


FIGURA 27.6 Sinal do cordão na angiografia convencional.

2. A oclusão da luz arterial ocasionada por um grande hematoma intramural, nesse caso a aparência angiográfica clássica é de uma oclusão com estreitamento distal gradual, lembrando uma "chama de vela".
3. O falso lúmen criado pelo hematoma intramural pode reconectar-se ao verdadeiro lúmen distalmente, criando canais paralelos de circulação separados pela íntima, assemelhando-se a um "revólver de cano duplo".
4. O hematoma intramural pode expandir-se externamente em direção à adventícia, produzindo um saco aneurismático (aneurisma dissecante), que está conectado ao lúmen verdadeiro, podendo gerar a formação de trombos e embolização para circulação cerebral ou retiniana.
5. A formação concomitante das alterações anteriormente descritas, especialmente a presença de estenose e aneurisma dissecante na mesma artéria.
6. As alterações observadas nos segmentos extracraniano da artéria vertebral são similares aos encontrados no segmento extracraniano da artéria carótida interna, entretanto a típica estenose "em chama" das dissecções da artéria carótida interna não é habitualmente observada na dissecção da artéria vertebral.
7. Nas artérias intracranianas, as alterações são um pouco variadas, pois a média dessas artérias está

normalmente atenuada, ocasionando dissecções subintimais ou subadventíciais. Assim, o hematoma intramural pode romper-se através da parede do vaso e causar hemorragia subaracnóidea.

8. Nas dissecções traumáticas extracranianas das artérias vertebral e carótida interna, as mesmas alterações patológicas são observadas. Entretanto, em traumas penetrantes com perfuração arterial, é comum a ocorrência de sangramento periarterial que, quando encapsulado e em contato com a luz arterial, leva à formação de pseudoaneurisma ou hematoma pulsátil, que não são verdadeiros aneurismas dissecantes.

Na maior parte dos casos de dissecção, a causa é indeterminada. A [Tabela 27.3](#) lista uma série de condições associadas ao desenvolvimento das dissecções arteriais. Os traumatismos cranianos e cervicais podem produzir dissecções cervicocefálicas. Nos casos de dissecções espontâneas (na ausência de trauma maior), um relato de traumatismo menor está descrito em cerca de 25% das vezes, o restante dos casos parece ser verdadeiramente espontâneo. Os tipos de trauma associados às dissecções cervicocefálicas incluem manipulações quiropráticas do pescoço, atividades esportivas, tosse, espirro, atividade sexual e formas mais intensas de trauma (acidentes de trânsito, quedas, estrangulamento, enforcamento).

Tabela 27.3

Situações e doenças relacionadas com as dissecções cervicocefálicas

Traumáticas
Associadas a trauma evidente – dissecção traumática
Associadas a trauma trivial
Arteriopatias
Displasia fibromuscular (causa mais comum associada às dissecções)
Tortuosidade vascular extrema
Síndrome de Marfan
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
Deficiência de alfa-1-antitripsina
Necrose medial cística
Doença de Moyamoya
<i>Pseudoxantoma elasticum</i>
<i>Osteogenesis imperfecta</i>

Quadro clínico

As manifestações clínicas das dissecções são variadas. A apresentação mais grave dos pacientes com dissecções cervicocefálicas são sintomas isquêmicos, que incluem ataque isquêmico transitório ou AVC. Cerca de dois terços dos pacientes queixam-se de cefaleia ou dor cervical ipsilateral à lesão arterial, tanto carotídea quanto vertebral. Até um quarto dos pacientes relatam *tinnitus* pulsátil ou sopro subjetivo, especialmente nas dissecções da artéria carótida.

Artéria carótida extracraniana

Embora as manifestações possam variar, a maioria dos pacientes apresenta uma das seguintes síndromes:

- AVCI (45 a 50% dos casos)
- AIT (30% dos casos)
- Dor facial ou no pescoço ipsilateral à lesão (20% dos casos)
- Síndrome de Horner parcial secundária à lesão das fibras simpáticas na carótida acometida (32% dos casos)

casos)

- Paralisia ipsilateral de um ou mais nervos cranianos (IX, X, XI, XII), principalmente o hipoglosso, como resultado de compressão na base do crânio (3% dos casos).
- Artéria carótida intracraniana:
 - Os pacientes geralmente se apresentam com cefaleia seguida por AVCi
 - Alguns pacientes se manifestam com crise convulsiva ou alteração do nível de consciência
 - Cerca de 20% dos pacientes apresentam hemorragia subaracnóidea
- Artéria vertebral extracraniana:
 - A manifestação mais comum é a combinação de cefaleia occipital ou cervicalgia posterior, que pode ou não ser seguida por evento isquêmico no território vertebrobasilar
 - Infartos no território vascular da artéria cerebelar posteroinferior são particularmente comuns, com envolvimento da região bulbar lateral (Síndrome de Wallenberg)
 - Raramente pode ocorrer mielopatia ou radiculopatia cervical
- Artéria vertebral intracraniana:
 - Geralmente, manifestam-se com envolvimento isquêmico da circulação posterior, especialmente de tronco encefálico, hemorragia subaracnóidea (50% dos casos) ou ambos

Diagnóstico

Para o diagnóstico das dissecções artérias, a angiografia digital é historicamente considerada o método padrão-ouro, já que uma variedade de anormalidades pode ser, como já mencionado. O diagnóstico será confirmado se for visualizado um duplo lúmen ou uma dobra intimal no estudo angiográfico. Frequentemente, entretanto, somente um estreitamento vascular irregular pode ser observado, formando o “sinal do cordão”, associado ou não a oclusões embólicas distais. (Figura 27.6). A presença de displasia fibromuscular ou de tortuosidade vascular pode determinar, em alguns pacientes, a causa subjacente à dissecção. Entretanto, em alguns pacientes, as alterações angiográficas podem não ser características. A ângio-RM pode demonstrar padrões semelhantes aos observados na angiografia convencional e as sequências T1 da RM cervical axiais ao lúmen do vaso suspeito podem ser particularmente úteis na confirmação diagnóstica, especialmente se um sinal “em crescente” for visualizado (Figura 27.7). A angiotomografia computadorizada pode demonstrar padrões semelhantes aos observados nos outros métodos. O Doppler transcraniano pode demonstrar fluxos colaterais ou evidências de embolizações, sendo útil para o seguimento dos pacientes.

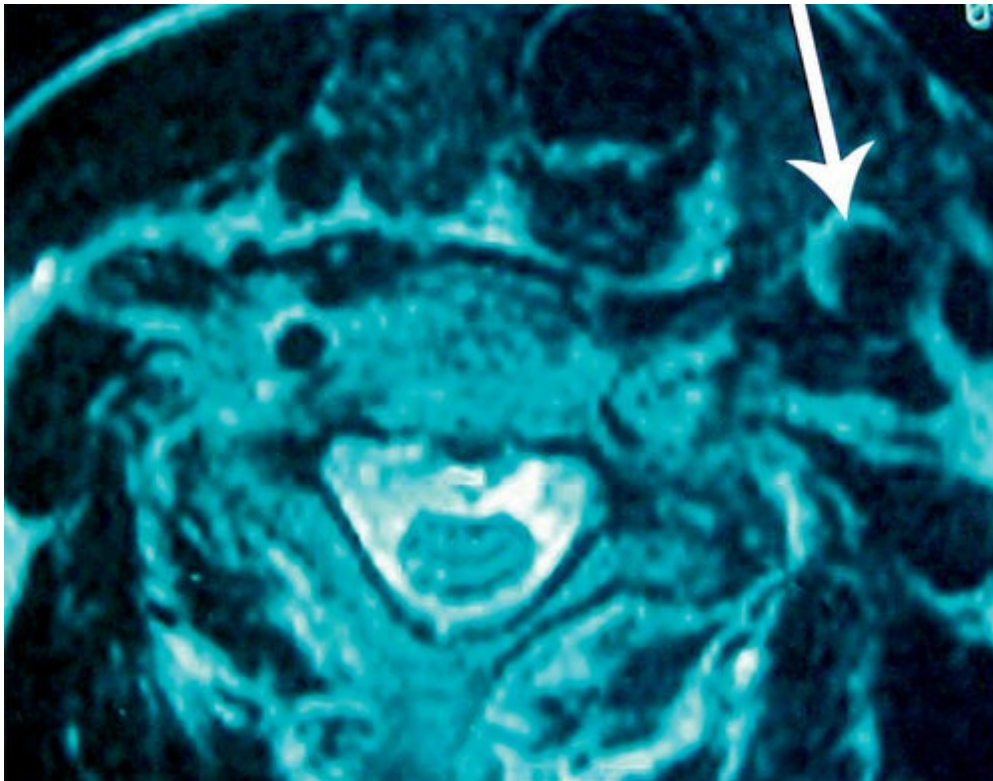


FIGURA 27.7 Imagem em “crescente” na ângio-RM.

Tratamento

Não existem estudos controlados que determinem o melhor tratamento para os pacientes com dissecções arteriais. As opções terapêuticas são os anticoagulantes, as drogas antiplaquetárias e os tratamentos cirúrgico e endovascular. Como a maioria dos AVCIs relacionados com as dissecções arteriais estão provavelmente envolvidos com um mecanismo tromboembólico, muitos especialistas recomendam o uso de anticoagulantes por cerca de 3 a 6 meses, e essa prática é corroborada por várias pequenas séries de casos nos quais foi demonstrado bom prognóstico com baixos índices de complicações. Contudo, não há evidência determinando que o uso de antiplaquetários é tão efetivo quanto ou superior aos anticoagulantes. A realização de um ensaio clínico que responda a essa questão parece improvável, já que as taxas de recorrência são muito baixas. A anticoagulação está contraindicada nos pacientes com hemorragia subaracnóidea.

Séries de casos têm demonstrado que a trombólise endovenosa na fase aguda de um AVI secundário a uma dissecção arterial é segura, não sendo relatadas complicações hemorrágicas locais nos pontos de dissecção.

Em raras situações nas quais os pacientes apresentem sintomas refratários ao tratamento clínico, em pacientes com hemorragia subaracnóidea e naqueles com aneurismas dissecantes em expansão, pode-se indicar intervenção cirúrgica ou endovascular.

Prognóstico

A mortalidade e a morbidade das dissecções arteriais variam de acordo com o vaso afetado. A taxa de letalidade das dissecções extracranianas das artérias vertebral e carótida interna é de 5% a 10%. Por outro lado, as dissecções intracranianas estão associadas a letalidades em torno de 70% dos casos ou mais. A metade dos pacientes com dissecção da carótida extracraniana evolui sem déficits residuais, 20% terão déficits leves e 25%, déficits moderados a graves. As dissecções vertebrais extracranianas apresentam prognóstico ainda mais favorável, 80% a 85% dos pacientes evoluem com leves déficits ou

sem déficit neurológico, e sequelas moderadas e graves são encontradas em 10% dos pacientes. O risco de recorrência é de aproximadamente de 1% ao ano, sendo que os vasos não afetados previamente estão mais sujeitos a uma nova dissecção do que os vasos anteriormente acometidos.

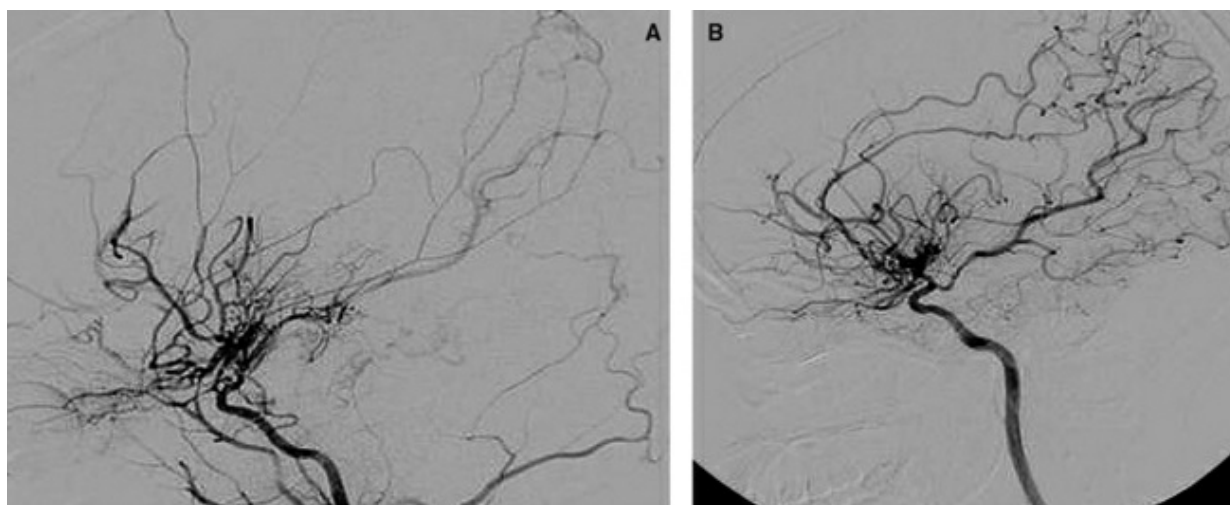


FIGURA 27.8 Estudo angiográfico de uma paciente de 35 anos que apresentou quadro súbito de hemiparesia à esquerda e quadro radiológico característicos da doença de Moyamoya.

Doença e síndrome de Moyamoya

Uma causa incomum de AVCI e hemorrágico em crianças e adultos, a doença/síndrome de Moyamoya é caracterizada pela estenose progressiva de grandes artérias intracranianas que compõem o polígono de Willis (porção distal das carótidas internas e seus ramos proximais). Como consequência, surge uma exuberante circulação colateral adjacente aos vasos estenosados que, à angiografia cerebral, lembra uma “fumaça de cigarro” (*moyamoya*, em japonês), fenômeno que deu origem ao nome da doença. Usualmente, o acometimento é bilateral e poupa a circulação posterior.

Quando a arteriopatia intracraniana se apresenta de forma isolada ou primária, dizemos tratar-se de doença de Moyamoya. De forma menos comum, o acometimento das artérias do polígono de Willis pode ocorrer concomitantemente a diversas outras doenças, como neurofibromatose tipo I, síndrome de Down, anemia falciforme, esclerose tuberosa, dentre outras, e denominamos, então, síndrome de Moyamoya.

Inicialmente descrita no Japão em 1955, onde a incidência e a prevalência da doença (0,35 casos/100000 e 3,61 casos/100000, respectivamente) são as maiores do mundo. Acomete quase duas mulheres para cada homem. Na Europa, a incidência da doença é de cerca de 1/10 da observada no Japão.

A análise patológica revela ausência de calcificação, aterosclerose ou inflamação na parede dos vasos acometidos. O que se observa é um espessamento das camadas íntima e média, além da proliferação de células musculares lisas e da fragmentação da lâmina elástica interna. A etiologia da doença ainda é desconhecida, mas acredita-se que seja decorrente de uma associação de fatores genéticos e ambientais.

As manifestações clínicas variam de acordo com a idade. Em crianças, o AVCI e os AITs recorrentes são as principais apresentações, mas também cefaleia e crise convulsiva podem estar presentes. Raramente pode ocorrer atraso escolar, devido ao déficit cognitivo progressivo que se instala ao longo

dos anos secundariamente aos múltiplos infartos cerebrais. O adulto cursa tanto com AVCI quanto hemorrágico (ruptura de microaneurismas das artérias perfurantes ou aneurismas saculares ou malformações venosas). A disfunção cognitiva é mais marcante no adulto. Coreia e distúrbio psiquiátrico também ocorrem, só que de forma mais rara.

A história natural da doença é bastante variável e de difícil previsão; em alguns casos, a progressão é lenta, com raros e intermitentes eventos cerebrovasculares, porém, em outros, é fulminante, com rápida deterioração neurológica. Entretanto, apesar das diferenças entre os indivíduos acometidos, a doença progredirá inevitavelmente.

O diagnóstico é feito por meio de angiografia cerebral, a qual pode ser classificada em 6 graus, conforme padrão e gravidade de acometimento das artérias (classificação de Suzuki, 1986, Tabela 27.3). (Figura 27.5-3). A angiografia pode mostrar também aneurismas saculares, especialmente de circulação posterior, além de malformações arteriovenosas, as quais comumente se associam à doença. A análise do fluxo sanguíneo cerebral também pode ser feita por meio da SPECT (*single photon emission computed tomography*) e do metabolismo cerebral por meio da PET (*positron emission tomography*).

Tabela 27.4
Classificação angiográfica de Suzuki

Estágio	Definição
I	Estreitamento da porção distal da artéria carótida interna
II	Formação inicial das colaterais profundas (de Moyamoya)
III	Aumento da estenose em artéria carótida interna e colaterais mais evidentes
IV	Surgimento das colaterais via artéria carótida externa
V	Intensificação das colaterais via carótida externa e redução das colaterais profundas
VI	Oclusão de artéria carótida interna e desaparecimento da circulação colateral profunda

O tratamento envolve duas etapas: a abordagem do AVC na fase aguda e a cirurgia de revascularização. O manejo na fase aguda do AVCI em nada difere do habitual. Deve-se evitar hipoxia, hipocapnia, hipotensão ou hipertensão arterial. O uso de antiagregante plaquetário está indicado, com o objetivo de diminuir a embolia de microtrombos formados nas áreas de estenose dos vasos. Em alguns casos, pode ser indicado o uso de anticoagulantes. O tratamento cirúrgico visa, principalmente, diminuir a recorrência do AVCI e envolve revascularizações direta e indireta. No caso da revascularização direta, um ramo da artéria carótida externa (usualmente a artéria temporal superficial) é anastomosado a um ramo cortical da artéria cerebral média. A técnica de revascularização indireta consiste na aproximação de um tecido irrigado pela artéria carótida externa (dura-máter, musculotemporal) ao cérebro, com o objetivo de induzir a angiogênese local. Não há estudos que comprovem a superioridade de uma técnica cirúrgica em detrimento da outra. A indicação dependerá das características do paciente (crianças, por exemplo, apresentam artérias menos calibrosas, o que dificulta a anastomose direta entre elas), da experiência do cirurgião de cada serviço e da necessidade ou não do funcionamento imediato da anastomose confeccionada. De maneira geral, os estudos sugerem que o tratamento cirúrgico melhora o prognóstico do paciente.

O diagnóstico da doença/síndrome de Moyamoya é essencial para que ocorra pronto início do tratamento, a fim de reduzir sua morbidade, que advém dos eventos vasculares cerebrais recorrentes.

Displasia fibromuscular

A displasia fibromuscular é uma arteriopatia que ocorre predominantemente em mulheres caucasianas

e é a mais frequente displasia arterial, sendo descrita em aproximadamente 1% de séries de autópsia e angiográficas. O acometimento é predominante em artérias de médio calibre, sendo as artérias renais, esplâncnicas e cervicocraniais as mais envolvidas. A displasia fibromuscular é frequentemente revelada de forma incidental, e sua relação causal com a ocorrência de um AVC permanece não esclarecida.

A fibrodisplasia está localizada na maioria das vezes nos dois terços distais das artérias renais e nos segmentos distais extracranianos das artérias vertebrais e carótidas internas adjacentes à segunda vértebra cervical. Raramente as porções cavernosas das artérias carótidas e as artérias do círculo de Willis estão envolvidas.

Do ponto de vista patológico, todas as camadas da parede arterial podem estar acometidas, mas o envolvimento da camada média é o predominante. O processo patológico consiste da fibrodisplasia da musculatura lisa, levando à formação de anéis de tecido fibroso e muscular, estes, por sua vez, alternam-se com espessamento da média e destruição da camada elástica, ocasionando o aparecimento alterno num segmento arterial de estreitamento e dilatações do seu lúmen. Com menor frequência, a íntima é envolvida, havendo proliferação de células fibrosas.

O diagnóstico é quase sempre realizado pela angiografia convencional ou pela angiorressonância dos vasos envolvidos. A aparência típica é de segmentos alternando dilatações e estreitamentos da luz vascular, denominada classicamente de “padrão em rosário”. Achados de estenoses tubulares, dilatações aneurismáticas e diverticulares são menos frequentes.

Os mecanismos pelos quais a displasia ocasiona um AVC não estão bem determinados, os mais plausíveis são a embolia arterioarterial, com formação de trombo nos segmentos envolvidos pela patologia e consequente embolização distal, além da ocorrência já bem estabelecida de dissecções nas artérias displásicas.

O tratamento da displasia fibromuscular é incerto e com base empírica. Geralmente agentes antiplaquetários são utilizados e, segundo alguns autores, a anticoagulação deve ser evitada pelo risco de sangramento de possíveis aneurismas intracranianos associados à displasia.

REFERÊNCIAS

Al-Araji, A, Desmond, P Kidd. Neuro-Behçet disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009; 8:192–204.

Alrawi, A, Trobe, J, Blaivas, M, Musch, DC. Brain Biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology.* 1999; 53:858–860.

Alrawi, A, Trobe, JD, Blaivas, M, Musch, DC. Brain biopsy in primary angiitis of central nervous system. *Neurology.* 1999; 53:858–860.

American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR), Diagnostic and Classification Criteria for Primary Vasculitis (DCVAS). NCT01066208. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01066208>).

Arnold, M, Halpern, M, Meier, N, Fischer, U, Haefeli, T, Kappeler, L, et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2008; 255:1503–1507.

Asdaghi, N, Muayqil, T, Scozzafava, J, et al. The re-emergence in Canada of meningovascular syphilis: 2 patients with headache and stroke. *CMAJ.* 2007; 176:1670–1699.

- Askalan, R, Laughlin, S, Mayank, S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke*. 2001; 32:1257–1262.
- Baba, T, Houkin, K, Kuroda, S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:990–994.
- Bares, M, Muchova, M, Dufek, M, et al. Wegener's granulomatosis: ischemic stroke as the first clinical manifestation. *J Neurol*. 2002; 249:1593–1594.
- Berlit, P. Isolated angiitis of the CNS and bacterial endocarditis: similarities and differences. *J Neurol*. 2009; 256:792–795.
- Bertsias, G, Ioannidis, JPA, Boletis, J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics*. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:195–205.
- Bianchi, ME, Manfredi, AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2007; 220:35–46.
- Birnbaum, J, Hellmann, DB. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Arch Neurol*. 2009; 66:704–709.
- Blecic, SA, Bogousslavsky, J. Uncommon cerebral angiopathies. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, eds. *Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis, and management*. Massachusetts: Blackwell Science; 1998:1737–1754.
- Bley, TA, Reinhard, M, Hauenstein, C, Markl, M, Warnatz, K, Hetzel, A, et al. Comparison of Duplex Sonography and High Resolution Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Giant Cell (Temporal) Arteritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2574–2578
- Borg, FA, Dasgupta, B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23:325–337.
- Bowen, MD, Burak, CR, Barron, TF. Childhood ischemic stroke in a nonurban population. *J Child Neurol*. 2005; 20:194–197.
- Brey, RL, Holliday, SL, Saklad, AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002; 58:1214–1220.
- Calabrese, LH, Dodick, DW, Schwedt, TJ, Singhal, AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007; 146:34–44.
- Calabrese, LH, Mallek, JA. Primary angiitis of the central nervous system: report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988; 67:20–39.
- Caplan, LR, Zarins, CK, Hemmati, M. Spontaneous dissection of the extracranial vertebral arteries. *Stroke*. 1985; 16:1030–1038.
- Chabriat, H, Joutel, A, Dichgans, M, Tournier-Lasserre, E, Boussier, MG. CADASIL. *Lancet Neurol*.

2009; 8:643–653.

Chew, SSL, Kerr, NM, Danesh-Meyer, HV. Giant cell arteritis. *J Clin Neurosci*. 2009; 16:1263–1268.

Connor, MD, Lammie, GA, Bell, JE, Warlow, CP, Simmonds, P, Brett, RD. Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from the Edinburgh HIV autopsy cohort. *Stroke*. 2000; 31:2117–2126.

Cornblath, WT, Eggenberger, ER. Progressive visual loss from giant cell arteritis despite high-dose intravenous methylprednisolone. *Ophthalmology*. 1997; 104:854–858.

d'Armino, A, Sabin, CA, Phillips, AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*. 2004; 18:1811–1817.

Debette, S, Leys, D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis and outcome. *Lancet Neurol*. 2009; 8:668–678.

Ducros, A, Boukobza, M, Porcher, R, Sarov, M, Valade, D, Bousser, MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007; 130:3091–3101.

Ducros, A, Bousser, MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol*. 2009; 9:256–267.

Engelter, ST, Rutgers, MP, Hatz, F, Georgiadis, D, Fluri, F, Sekiranj, L. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009; 40:3772–3776.

Ferro, JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol*. 1998; 245:766–776.

Fields, CE, Bower, TC, Cooper, LT, et al. Takayasu's arteritis: operative results and influence of disease activity. *J Vasc Surg*. 2006; 43:64–71.

Fischer, CM, Ojemann, RG, Roberson, GH. Spontaneous dissection of cervico-cerebral arteries. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1978; 5:9–19.

Flint, AC, Liberator, B, Antiskid, Y, et al. Meningovascular syphilis as a cause of basilar artery stenosis. *Neurology*. 2005; 64:391–392.

Ford, RG, Siekert, RG. Central nervous system manifestations of periarteritis nodosa. *Neurology*. 1965; 15:122–144.

Fukui, M, Kono, S, Sueishi, K, Ikezaki, K. Moyamoya disease. *Neuropathology*. 2000; 20:S61–S64.

Fukumoto, S, Kinjo, M, Hokamura, K, Tanaka, K. Subarachnoid haemorrhage and granulomatous angiitis of the basilar artery: demonstration of the varicella-zoster virus in the basilar artery lesions. *Stroke*. 1986; 17:1024–1028.

Georgiadis, D, Arnold, M, von Buedingen, HC, Valko, P, Sarikaya, H, Rousson, V. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology*. 2009; 72:1810–1815.

Ghaeni, L, Siebert, E, Ostendorf, F, et al. Multiple cerebral infarctions in a patient with Churg-Strauss syndrome. *J Neurol*. 2010; 257:678–680.

Gillams, AR, Alien, E, Hrieb, K, Venna, D, Craven, D, Cártter, AP. Cerebral infarction in patients with AIDS. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18:1581–1585.

Giroud, M., Fayolle, H., Andre, N., et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1994; 57:1443.

Gonzalez, MA, Blanco, R, Rodriguez-Valverde, V, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1497–1504.

Grau, RG. Churg-Strauss Syndrome: 2005-2008 update. *Current Rheum Reports*. 2008; 10:435–458.

Grsoy, G, Aktin, E, Bahar, S, et al. Post-herpetic aneurism in the intrapetrous portion of the internal carotid artery. *Neuroradiology*. 1980; 19:279–282.

Hallemeier, CL, Rich, KM, Grubb, RL, Jr., et al. Clinical features and outcome in north American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke*. 2006; 37:1490–1496.

Halperin, JJ, Volkman, DJ, Wu, P. Central Nervous System abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 1991; 41:1571–1582.

Hara, K, Shiga, A, Fukutake, T, Nozaki, H, Miyashita, A, Yokoseki, A, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:1729–1739.

Harris, KG, Tran, DD, Sickels, WJ, Cornell, SH, Yuh, WTC. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MRI and angiography. *Am J Neuroradiol*. 1994; 15:317–330.

Hart, RG, Easton, JD. Dissections of cervical and cerebral arteries. *Neurology Clinics*. 1983; 1:155–182.

Hayreh, SS, Podhajsky, PA, Zimmerman, B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*. 1998; 125:509–520.

Hochberg, MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.

Houser, OW, Mokri, B, Sundt, TM, Jr., Baker, HL, Jr., Reese, DF. Spontaneous cervical cephalic arterial dissection and its residuum: angiographic spectrum. *American Journal of Neuroradiology*. 1984; 5:27–34.

Hunder, GG, Arend, Wp, Bloch, DA, Calabrese, LH, Fauci, AS, Fries, JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:1065–1067.

Jacobs, BS, Levine, SR. Antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2000; 2:449–458.

Jay, CA. Treatment of neurosyphilis. *Curr Treat Options Neurol*. 2006; 8:185–192.

Jennette, JC, Falk, RJ, Adrassy, K, Bacon, PA, Churg, J, Gross, WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:187–192.

Jennette, JC, Falk, RJ. New insight into the pathogenesis of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20:55–60.

Jennette, JC, Falk, RJ. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:10–16.

Josien, E. Extracranial vertebral artery dissection: nine cases. *Journal of Neurology*. 1992; 239:327–330.

Kastenbauer, S, Pfister, H-W. Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003; 126:1015–1025.

Kelley, RE. CNS Vasculitis. *Front Biosci*. 2004; 9:946–955.

Kerr, GS, Hallahan, CW, Giordano, J, et al. Takayasu Arteritis. *Ann Intern Med*. 1994; 120:919–929.

Kim, Y. K., Schulman, S. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *ThrombRes*. 2009; 123:810–821.

Klos, K, Flemming, KD, Petty, GW, et al. Takayasu's arteritis with arteriographic evidence of intracranial vessel involvement. *Neurology*. 2003; 60:1550–1551.

Kohn, K, Oka, Y, Kohn, S, Ohta, S, Kumon, Y, Sakaki, S. Cerebral blood flow measurement as an indicator for an indirect revascularization procedure for adult patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*. 1998; 42:752–757.

Kraemer, M, Berlit, P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J Neurol*. 2010; 257:816.

Kraemer, M, Berlit, P. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. *Rheumatol Int*. 2009. [[Epub ahead of print]].

Wilhelm, Küker. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology*. 2007; 49:471–479.

Lee, Y, Kim, J, Kim, E, Park, S-H, Yim, YJ, S, C-H, et al. Tumor-mimicking primary angiitis of the central nervous system: initial and follow-up MR features. *Neuroradiology*. 2009; 51:651–659.

Lefond, CA, Bernard, TJ, Sébire, G, et al. Predictors of Cerebral Arteriopathy in Children With Arterial Ischemic Stroke. Results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation*. 2009; 119:1417–1423.

Leys, D, Bandu, HH, Lucas, C, Mounier-Vehier, F, Rondepierre, P, Godefroy, O. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 2002; 59:26–33.

Liu, NH, LaBree, LD, Feldon, SE, et al. The epidemiology of giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2001; 108:1145–1149

MacLaren, K, Gillespie, J, Shrestha, S, et al. Primary angiitis of the central nervous system: emerging

variants. *Q J Med.* 2005; 98:643–654.

Maia, LF, Mackenzie, IR, Feldman, HH. Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Neurol Sci.* 2007; 257:23–30.

Maugeri, N, Querini, PR, Baldini, M, Sabbadini, MG, Manfredi, AA. Translational Mini-Review series on Immunology of Vascular Disease: mechanisms of vascular inflammation and remodelling in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2009; 156:395–404.

Mesiwala, AH, Sviri, G, Fatemi, N, Britz, GW, Newell, DW. Long-term outcome of superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for patients with moyamoya disease in the US. *Neurosurg Focus.* 2008; 24:E–15.

Min, L, Zwerling, J, Ocava, LC, Chen, HA, Putterman, C. Reversible Posterior Leukoencephalopathy in Connective Tissue Diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35:388–395.

Mok, CC, Ho, Ly, To, CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2009; 38:362–368.

Mokri, B, Roche, PC, O'Brien, JF, Schievink, WI, Piepgras, DG. Abnormalities of elastin in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Annals of Neurology.* 1994; 36:263.

Mokri, B, Cervicocephalic arterial dissections Bogousslavsky J, Caplan L, eds. Uncommon Causes of Stroke. 1st ed. Cambridge University Press, 2001.:211–229.

Mokri, B, Other uncommon angiopathies Bogousslavsky J, Caplan L, eds. uncommon causes of stroke. 1st ed. Cambridge University Press, 2001.:355–368.

Morgan, MD, Turnbull, J, Selamet, U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. A matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:3493–3500.

Moriwaki, R, Noda, M, Yajima, M, et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan – new clinical classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997; 48:369–379.

Musolino, R, La Spina, P, Granata, A, Gallito, G, Leggiadro, N, Carerj, S, et al. Ischaemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15:121–128.

Nagel, MA, Cohors, RJ, Mahalingam, R, Wellish, MC, et al. The varicella zoster virus vasculopathies. Clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology.* 2008; 70:853–860.

Nagel, MA, Mahalingam, R, Cohrs, RJ, Gilden, D. Virus Vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets.* 2001; 10:105–111.

Nesher, G, Berkun, Y, Mates, M, et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum Dis.* 2005; 64:1099–1100.

Nishino, H, Rubino, FA, DeRemee, RA, Swanson, JW, Parisi, JE. Neurological involvement in

- Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol*. 1993; 33:4–9.
- Oliveira, V, Póvoa, P, Costa, A, Ducla-Soares, J. Cerebrospinal fluid and therapy of isolated angiitis of the central nervous system. *Stroke*. 1994; 25:1693–1695.
- Oomura, M, Yamawaki, T, Naritomi, H, et al. Polyarteritis Nodosa in association with subarachnoid hemorrhage. *Internal Medicine*. 2006; 1632:655–658.
- Ortiz, G, Koch, S, Romano, JG, Forteza, AM, Rabinstein, A. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology*. 2007; 68:1257–1261.
- Paciaroni, M, Bogousslavsky, J. Cerebrovascular complications of neck manipulation. *Eur Neuro*. 2009; 61:112–118.
- Park, MC, Lee, SW, Park, YB, et al. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34:284–292.
- Provenzale, JM, Allen, NB. Neuroradiological findings in polyarteritis nodosa. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17:1119–1126.
- Pryshchep, O, Ma-Krupa, W, Younge, BR, Goronzy, JJ, Weyand, CM. Vessel – specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circ*. 2008; 118:1276–1284.
- Putala, J, Metso, AJ, Metso, T, Konkola, N, Kraemer, Y, Haapaniemi, E, Kaste, M, Tattisumak, T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first – ever ischemic stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009; 40:1195–1203.
- Raninen, RO, Kupari, MM, Pamilo, MS, et al. Ultrasonography in the quantification of arterial involvement in Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2000; 29:56–61.
- Reid, AJ, Harrison, BD, Watts, RA, et al. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM*. 1998; 91:219–229.
- Rhiannon, J. Systemic Lupus Erythematosus Involving the Nervous System: Presentation, Pathogenesis, and Management. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2008; 34:356–360.
- Ringleb, PA, Strittmatter, Loewer, M, et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatol*. 2005; 44:1012–1015.
- Rossi, CM, Di Comite, G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. *J Neurol Sci*. 2009; 285:13–21.
- Salojin, KV, Le, TM, Nassovov, EL, Blouch, MT, Baranov, AA, et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with various forms of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14:163–169.
- Salvarani, C, Brown, RD, Jr., Calamia, KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007; 62:442–451.

- Salvarani, C, Brown, RD, Calamia, KT, et al. Primary nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. *Rheumatology*. 2008; 47:1671–1677.
- Sandmann, J, Hojer, C, Bewermeyer, H, Bamborschke, S, Neufang, KF. Die fibromuskuläre dysplasia als ursache zerebrale insulte. *Nervenarzt*. 1992; 63:335–340.
- Sanna, G, Bertolaccini, ML, Khamashta, MA. Neuropsychiatric Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: Current Therapeutic Approach. *Current Pharm Design*. 2008; 14:1261–1269.
- Saver, JL, Easton, JD, Dissections and trauma of cervico-cerebral arteries Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 1998.:769–786.
- Schievink, WI, Mokri, B, Whisnant, JP. Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987-1992. *Stroke*. 1993; 24:1678–1680.
- Schwartz, NE, Vertinsky, AT, Hirsch, KG, Albers, GW. Clinical and radiographic natural history of cervical artery dissections. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009; 18:416–423.
- Scolding, NJ, Jayne, DR, Zajicek, JP, Meyer, PAR, Wraight, EP, Lockwood, CM. The syndrome of cerebrovascular vasculitis: recognition, diagnosis and management. *Q J Med*. 1997; 90:61–73.
- Scolding, NJ, Joseph, F, Kirby, PA, et al. A related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2005; 128:500–515.
- Scolding, NJ, Wilson, H, Hohlfeld, R, Polman, C, Leite, I, Gilhus, N, The EFNS Cerebral Vasculitis Task Force. The recognition, diagnosis and management of cerebral vasculitis: a European survey. *Eur J Neurol*. 2002; 9:343–347.
- Scolding, NJ. Central nervous system vasculitis. *Semin Immunopathol*. 2009; 31:527–536.
- Scott, RM, Smith, ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 360:1226–1237.
- Scott, RM, Smith, JL, Robertson, RL, Madsen, JR, Soriano, SG, Rockoff, MA. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*. 2004; 100(Suppl):142–149.
- Scott, RM. Moya-moya syndrome: a surgically treatable cause of stroke in the pediatric patient. *Clin Neurosurg*. 2000; 47:378–384.
- Sehgal, M, Swanson, JW, De Remee, RA, Colby, TV. Neurologic manifestations of Churg – Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70:337–341.
- Seo, P, Stone, JH. Small-vessel and medium vessel vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2007; 57:1552–1559.
- Singhal, AB, Hajj-Ali, RA, Topcuoglu, MA, Fok, J, Bena, J, Yang, D, Calabrese, LH. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes: Analysis of 139 Cases. *Arch Neurol*. 2011. [[Epub ahead of print]].

- Siva, A, Saip, S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol*. 2009; 256:513–529.
- Sivakumar, MR, Chandrakantaan, A. A rare case of stroke in Wegener's granulomatosis. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13:143–144.
- Smetana, GW, Shmerling, RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA*. 2002; 287:92–101.
- Spitzer, C, Mull, M, Rohde, V, Kosinski, CM. Non-traumatic cortical subarachnoid haemorrhage: diagnostic work-up and aetiological background. *Neuroradiology*. 2005; 47:525–531.
- Suzuki, J Moyamoya disease. Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- Tang, CW, Wang, KP, Lin, KP, Huang, DJ, Wang, SJ, Chen, WT. Microscopic polyangiitis presenting with capsular warning syndrome and subsequent stroke. *J Neurol Sciences*. 2009; 277:174–175.
- Testai, FD, Gorelick, PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. *Arch Neurol*. 2010; 67:19–24.
- Timmermans, M, Carr, J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:1727–1730.
- Tipping, B, Villiers, L, Candy, S, Waunwright, H. Stroke caused by human deficiency virus-associated intracranial large-vessel aneurismal vasculopathy. *Arch Neurol*. 2006; 63:1640–1642.
- Topakian, R, Stieglbauer, K, Nussbaumer, K, Aichner, FT. Cerebral Vasculitis and Stroke in Lyme Neuroborreliosis. Two case reports a review of current knowledge. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26:455–461.
- Vahedi, K, Alamowitch, S. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24:63–68.
- van Gijn, J, Kerr, R, Rinkel, GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007; 369:306–318.
- Vanoli, M, Daina, E, Salvarani, C, et al. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2005; 53:100–107.
- Velkey, I, Lombay, B, Panczel, G. Obstruction of cerebral arteries in childhood stroke. *Pediatric Radiology*. 1992; 22:386–387.
- Wakai, K, Tamakoshi, A, Ikezaki, K, et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1997; 99(Suppl. 2):S1–S5.
- Watanabe, S, Tanaka, K, Nakayama, T, Kazneko, M. Fibromuscular dysplasia at the internal carotid origin: a case of carotid web. *No Shinkei Geka*. 1993; 21:449–452.
- Watts, RA, Lane, SE, Scott, DG, Koldingnes, W, Nossent, H, Gonzalez-Gay, MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:1156–1157.

Wiszniewska, M, Devuyst, G, Bougousslavsky, J. Giant cell arteritis as a cause of first – ever stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24:226–230.

Wolpert, SM, Caplan, LR. Current role of cerebral angiography in the diagnosis of cerebrovascular diseases. *American Journal of roentgenology*. 1992; 159:191–197.

Yonekawa, Y, Ogata, N, Kaku, Y, Taub, E, Imhof, HG. Moyamoya disease em Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99(Suppl. 2):S58–S60.

Zerizer, I, Tan, K, Khan, S, Barwick, T, Marzola, MC, Rubello, D, Al-Nahhas, A. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol*. 2010; 73:504–509.

CAPÍTULO 28

Escalas Neurológicas Utilizadas para Avaliação dos Pacientes com Doenças Cerebrovasculares

Octávio Marques Pontes Neto, Carla Heloísa Cabral Moro e Pedro Telles Cougo Pinto

A abordagem de pacientes com doença cerebrovascular deve ser pautada, sempre que possível, por evidências científicas. Assim, ao avaliar e tratar um paciente, o neurologista geralmente se baseia em resultados de ensaios clínicos controlados que avaliaram grupos de pacientes com a mesma condição clínica. Nesses estudos, escalas neurológicas são as ferramentas utilizadas para mensurar, de forma confiável e reprodutível, a gravidade do quadro neurológico, inferir a provável etiologia de um evento cerebrovascular, seu prognóstico, selecionar ou excluir pacientes para intervenções terapêuticas e observar a resposta a determinado tratamento. Entretanto, ao atender um paciente com um evento cerebrovascular agudo em uma emergência, o neurologista necessita obter de forma fácil, rápida e objetiva essas informações.

Diversas escalas neurológicas têm sido incorporadas à prática clínica. Para isso, uma escala deve possibilitar a quantificação padronizada, segura, relevante, prática e validada das informações colhidas por meio da história clínica e do exame físico, atendendo preferencialmente aos seguintes requisitos:

1. Validação para o contexto de utilização.
2. Confiabilidade interobservador.
3. Confiabilidade intraobservador.
4. Forte relação com prognóstico.
5. Facilidade de aplicação com um mínimo de treinamento.
6. Rápida comunicação entre a equipe.
7. Sensibilidade para detectar flutuações clínicas relevantes.
8. Especificidade para descartar flutuações menores.

Por outro lado, o uso de escalas possui algumas limitações que devem ser consideradas. Muitas escalas foram elaboradas como ferramentas para aplicação em grupos de indivíduos no contexto de estudos clínicos controlados. Assim, muitas vezes, ignoram informações que podem ser essenciais na avaliação individual de cada paciente. Nesse caso, o foco na obtenção de informação rápida e reprodutível vem inevitavelmente a preço de uma avaliação clínica incompleta. Portanto, o neurologista deve utilizar as escalas clínicas como adjuntos na avaliação neurológica, que não substituem, de nenhuma maneira, a anamnese e o exame neurológico.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as escalas podem ser aplicadas a diferentes domínios médicos:

1. **Patologia (*Pathology*):** alteração estrutural causada ao organismo, sistema ou órgão específico, provocada pela doença.
2. **Déficit (*Impairment*):** perda funcional em consequência desse dano estrutural.
3. **Incapacidade (*Disability*):** qualquer restrição ou perda na capacidade de desenvolver determinada atividade considerada normal para o ser humano.

4. **Desvantagem (*Handicap*)**: efeito prejudicial da doença para o indivíduo em sua relação com a sociedade.

Como exemplo, o acidente vascular cerebral (AVC) (**patologia**) pode causar paresia em um dos membros inferiores (**déficit**), que impede a deambulação (**incapacidade**) e impossibilita o paciente de trabalhar (**desvantagem**).

O **anexo 1** traz uma lista de escalas utilizadas na avaliação de pacientes com doenças cerebrovasculares, com um resumo de suas aplicações e limitações. Neste capítulo, abordaremos três dessas escalas, que são aquelas mais frequentemente utilizadas em ensaios clínicos e na prática diária: escalas que avaliam o déficit neurológico (escala de AVC do National Institutes of Health ou NIHSS) e a incapacidade funcional (escalas de Rankin modificada e índice de Barthel).

Tipo	Nome e referência	Tempo aproximado para aplicação	Qualidades	Fraquezas
Nível de consciência	Escala de coma de Glasgow (a)	2 minutos	Simples, válida, confiável.	Prejudicada pela presença de intubação orotraqueal e sintomas corticais como afasia.
Déficits Neurológicos associados ao AVC	Escala de AVC do NIH (b)	2 minutos	Breve, confiável, pode ser administrada por não neurologistas	Baixa sensibilidade.
	Canadian Stroke Scale (c)	5 minutos	Breve, válida, confiável.	Omite algumas medidas úteis.
Escala de incapacidade global	Escala de Rankin modificada (d,e)	5 minutos	Boa avaliação global de incapacidade.	Marcha como único critério explicitamente avaliado. Baixa sensibilidade.
Medidas de incapacidade em atividades de vida diária (AVD)	Índice de Barthel (f)	5-10 minutos	Amplamente usada para AVC. Excelente validade e confiabilidade.	Baixa sensibilidade para funções superiores.
	Medida de Independência Funcional (MIF) (g)	40 minutos	Amplamente usada para AVC. Mede mobilidade, AVD, cognição, comunicação funcional.	Sujeita a efeitos "teto" e "chão".
Rastreio de estado mental	Minixame mental de Folstein (h)	10 minutos	Amplamente usado para rastreio de disfunção cognitiva.	Diversas funções reunidas em escore somado. Pode mal interpretar pacientes com afasia.
Avaliação de função motora	Fugl-Meyer (i)	30-40 minutos	Medida extensamente avaliada. Boa validade e confiabilidade para avaliação de funções sensitivo-motoras e equilíbrio.	Muito complexa e demorada.
	Escala de avaliação motora (j)	15 minutos	Avaliação boa e breve de movimentos e mobilidade física.	Confiabilidade avaliada somente em pacientes estáveis. Sensibilidade não testada.
	Índice de motricidade (k)	5 minutos	Avaliação breve de função motora de membros superiores e inferiores, e tronco.	Sensibilidade não testada.
Avaliação de equilíbrio	Avaliação de equilíbrio de Berg (l)	10 minutos	Simples, bem estabelecida para paciente com AVC sensível para variações.	Nenhuma observada.
Escala de depressão	Inventário de depressão de Beck (m)	10 minutos	Amplamente usada, fácil administração. Normas disponíveis. Boa para sintomas somáticos.	Menos útil em pacientes idosos ou com afasia ou negligência. Alta taxa de falso positivo. Itens somáticos podem não ser secundários a depressão.
	Escala de Depressão Geriátrica (GDS) (n)	10 minutos	Breve, fácil de administrar em pacientes idosos, com comprometimento cognitivo, e pacientes com problemas visuais, motores ou baixa motivação.	Alta taxa de falso negativo em depressão menor.

ANEXO 1 Relação das principais escalas clínicas utilizadas em pacientes com AVC

Tipo	Nome e referência	Tempo aproximado para aplicação	Qualidades	Fraquezas
Medida de AVD instrumental	Índice de atividades de Frenchay (o)	10-15 minutos	Desenvolvida especialmente para pacientes com AVC; avaliação ampla de atividades.	Sensibilidade e confiabilidade interobservador não testados; sensibilidade provavelmente limitada.
Avaliação familiar	Dispositivo de avaliação familiar (FAD) (p)	30 minutos	Amplamente usada em AVC. Validade e confiabilidade excelentes. Disponível várias línguas.	Avaliação subjetiva; sensibilidade não testada; sujeita a efeitos "teto" e "chão".
Medidas de estado de saúde/qualidade de vida	Formulário de pesquisa de saúde de 36 itens (SF36) (q)	10-15 minutos	Breve, pode ser auto-administrada, administrada por telefone ou entrevista.	Possível efeito "chão" em pacientes gravemente doentes (especialmente para funções físicas); deve ser suplementada por escalas de AVD em pacientes com AVC.

Adaptada de *Post-Stroke Rehabilitation: Assessment, Referral, and Patient Management Quick Reference Guide Number 16*, US Agency for Health Care Policy and Research. Mais informações disponíveis pelo site: <http://www.strokecenter.org/>.

Referências para a tabela

- [a] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81-3. Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B, Adding up the Glasgow Coma Scale. *Acta Neurochir* 1979; Suppl 28:13-6.
- [b] Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-70.
- [c] Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17:731-7.
- [d] Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scott Med J* 1957; 2: 200-15.
- [e] Modification of Rankin Scale: Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19(5):604-7.
- [f] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965;14:61-5. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud* 1988;10(2):64-7.
- [g] Guide for the uniform data set for medical rehabilitation (Adult FIM), version 4.0 Buffalo, NY 14214: State University of New York at Buffalo; 1993. Granger CV, Hamilton BB, Keith RA, Zielesny M, Sherwin FS. Advances in functional assessment for medical rehabilitation. *Top Geriatr Rehabil* 1986;1(3):59-74. Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. Guide for the use of the uniform data set for medical rehabilitation. Uniform Data System for Medical Rehabilitation Project Office, Buffalo General Hospital, NY; 1986. Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. In: Eisenberg MG, Grzesiak RC (ed.). *Advances in clinical rehabilitation volume 1*. New York: Springer-Verlag; 1987. p. 6-18.
- [h] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98.
- [i] Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post stroke hemiplegic patient. I. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975;7:13-31.
- [j] Carr JH, Shepherd RB, Nordholm L, Lynne D. Investigation of a new motor assessment scale for stroke patients. *Phys Ther* 1985 Feb;65(2):175-80. Poole JL, Whitney SL. Motor assessment scale for stroke patients: concurrent validity and interrater reliability. *Arch Phys Med Rehabil* 1988 Mar;69(3 Pt 1):195-7.
- [k] Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 Jul;53(7):576-9. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor evaluation in vascular hemiplegia. *Eur Neurol* 1980;19(6):382-9.
- [l] Berg K, Maki B, Williams JL, Holliday P, Wood-Dauphinee S. Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:1073-83. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JL, Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiother Can* 1989;41:304-11.
- [m] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961 June;4:561-71. Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory: manual (revised edition). NY Psychological Corporation; 1987.
- [n] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-83;17(1):37-49.
- [o] Holbrook M, Skilbeck CE. An activities index for use with stroke patients. *Age Ageing* 1983 May;12(2):166-70.
- [p] Epstein NB, Baldwin LM, Bishop DS. The McMaster Family Assessment Device. *J Marital and Fam Ther* 1983 Apr;9(2):171-80.
- [q] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473-83.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)

A NIHSS foi desenvolvida essencialmente para aplicação em pesquisa clínica, com o objetivo de quantificar a gravidade do déficit neurológico após um AVC. Posteriormente, essa escala se consagrou na prática clínica diária dos profissionais médicos e não médicos que atendem pacientes com AVC, pela sua relação com o prognóstico. Ela se baseia em 11 itens do exame neurológico que são comumente afetados pelo AVC: nível de consciência, olhar conjugado horizontal, campo visual, paresia facial, mobilidade dos membros, ataxia, sensibilidade, linguagem, disartria e negligência ou extinção. A pontuação na NIHSS varia de zero (sem evidência de déficit neurológico mensurável pela escala) a 42 (paciente em coma e irresponsivo). Essa escala pode ser aplicada rapidamente (5 a 8 minutos) no contexto do tratamento de pacientes com AVC agudo.

O treinamento na aplicação da escala é fundamental para assegurar sua confiabilidade e reprodutibilidade. A NIHSS foi validada no Brasil, e seu treinamento e a certificação em português podem ser realizados pela internet por meio do endereço www.nihstrokescale.org/portuguese.shtml

NIH
STROKE
SCALE

Exame inicial: Data ____ / ____ / ____

Instrução	Definição da escala	Escore	Hora
1a. Nível de Consciência O investigador deve escolher uma resposta mesmo se uma avaliação completa é prejudicada por obstáculos, como tubo orotraqueal, barreiras de linguagem, trauma ou curativo orotraqueal. Um 3 é dado apenas se o paciente não faz nenhum movimento (outro além de postura reflexa) em resposta à estimulação dolorosa.	0 = Alerta; responde com entusiasmo. 1 = Não alerta, mas, ao ser acordado por mínima estimulação, obedece, responde ou reage. 2 = Não alerta, requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados). 3 = Responde somente com reflexo motor ou reações autonômicas, ou totalmente irresponsivo, flácido e arreflexo.	 	
1b. Perguntas de Nível de Consciência O paciente é questionado sobre o mês e sua idade. A resposta deve ser correta — não há nota parcial por chegar perto. Pacientes com afasia ou esturpor que não compreendem as perguntas irão receber 2. Pacientes incapacitados de falar devido a intubação orotraqueal, trauma orotraqueal, disartria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não secundário à afasia receberão 1. É importante que somente a resposta inicial seja considerada e que o examinador não “ajude” o paciente com dicas verbais ou não verbais.	0 = Responde ambas as questões corretamente. 1 = Responde uma questão corretamente. 2 = Não responde nenhuma questão corretamente.	 	
1c. Comandos de Nível de Consciência O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e então abrir e fechar a mão não parética. Substitua por outro comando de um único passo se as mãos não podem ser utilizadas. É dado crédito se uma tentativa inequívoca é feita, mas não completada devido à fraqueza. Se o paciente não responde ao comando, a tarefa deve ser demonstrada a ele (pantomima) e o resultado, registrado (i.e., segue um, nenhum ou ambos os comandos). Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico, devem ser dados comandos únicos compatíveis. Somente a primeira tentativa é registrada.	0 = Realiza ambas as tarefas corretamente. 1 = Realiza uma tarefa corretamente. 2 = Não realiza nenhuma tarefa corretamente.	 	
2. Melhor Olhar Conjugado Somente os movimentos oculares horizontais são testados. Movimentos oculares voluntários ou reflexos (oculocefálicos) recebem nota, mas a prova calórica não é usada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que pode ser sobreposto por atividade voluntária ou reflexa, o escore será 1. Se o paciente tem uma paresia de nervo periférica isolada (NC III, IV ou VI), marque 1. O olhar é testado em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ocular, curativos, cegueira preexistente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos, e a escolha, feita pelo investigador. Estabelecer contato visual e, então, mover-se perto do paciente de um lado para outro, pode esclarecer a presença de paralisia do olhar.	0 = Normal. 1 = Paralisia parcial do olhar. Este escore é dado quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar. 2 = Desvio forçado ou paralisia total do olhar que não podem ser vencidos pela manobra oculocefálica.	 	

Instrução	Definição da escala	Escore	Hora
3. Visual Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente deve ser encorajado, mas, se olha para o lado do movimento dos dedos, deve ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante serão avaliados. Marque 1 somente se uma clara assimetria, incluindo quadrantanopsia, for encontrada. Se o paciente é cego por qualquer causa, marque 3. Estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver uma extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder a questão 11.	0 = Sem perda visual. 1 = Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3 = Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).	 	
4. Paralisia Facial Pergunte ou use pantomima para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou sorrir e fechar os olhos. Considere a simetria de contração facial em resposta a estímulo doloroso em paciente pouco responsivo ou incapaz de compreender. Na presença de trauma/cirúrgico facial, tubo orotraqueal, esparadrapo ou outra barreira física que obscureça a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.	0 = Movimentos normais simétricos. 1 = Paralisia facial leve (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso). 2 = Paralisia facial central evidente (paralisia facial total ou quase total da região inferior da face). 3 = Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior da face).	 	
5. Motor para Braços O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços (palmas para baixo) a 90° (se sentado) ou a 45° (se deitado). É valorizada queda do braço se esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz e de pantomima, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando pelo braço não-parético. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulação no ombro, o item deve ser considerado não testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha.	0 = Sem queda; mantém o braço a 90° (ou 45°) por 10 segundos completos. 1 = Queda; mantém o braço a 90° (ou 45°), porém este apresenta queda antes dos 10 segundos completos; não toca a cama ou outro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; o braço não atinge ou não mantém 90° (ou 45°), cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; braço despenca. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou fusão articular, explique: _____ 5a. Braço esquerdo 5b. Braço direito	 	
6. Motor para Pernas A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30° (sempre na posição supina). É valorizada queda do braço se esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz e de pantomima, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando pela perna não-parética. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulação no quadril, o item deve ser considerado não testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha.	0 = Sem queda; mantém a perna a 30° por 5 segundos completos. 1 = Queda; mantém a perna a 30°, porém esta apresenta queda antes dos 5 segundos completos; não toca a cama ou outro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; a perna não atinge ou não mantém 30°, cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; perna despenca. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou fusão articular, explique: _____ 6a. Perna esquerda 6b. Perna direita	 	
7. Ataxia de Membros Este item é avaliado se existe evidência de uma lesão cerebelar unilateral. Teste com os olhos abertos. Em caso de defeito visual, assegure-se de que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes índice-nariz e calcanhar-jelho são realizados em ambos os lados, e a ataxia é valorizada, somente, se for desproporcional à fraqueza. A ataxia é considerada ausente no paciente que não pode entender ou está hemiplégico. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulações, o item deve ser considerado não testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha. Em caso de cegueira, teste tocando o nariz, a partir de uma posição com os braços estendidos.	0 = Ausente. 1 = Presente em 1 membro. 2 = Presente em dois membros. NT = Amputação ou fusão articular, explique: _____	 	

Instrução	Definição da escala	Escore	Hora
8. Sensibilidade Avalie sensibilidade ou mímica facial ao beliscar ou retirada do estímulo doloroso em paciente torporoso ou afásico. Somente a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é registrada como anormal, e o examinador deve testar tantas áreas do corpo (braços [exceto mãos], pernas, tronco e face) quantas forem necessárias para chegar acuradamente perda hemissensitiva. Um escore de 2, "grave ou total", deve ser dado somente quando uma perda grave ou total da sensibilidade pode ser claramente demonstrada. Portanto, pacientes em estupor e afásicos irão receber provavelmente 1 ou 0. O paciente com AVC de tronco que tem perda de sensibilidade bilateral recebe 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, marque 2. Pacientes em coma (item 1a=3) recebem arbitrariamente 2 neste item.	0 = Normal; nenhuma perda. 1 = Perda sensitiva leve a moderada; a sensibilidade ao beliscar é menos aguda ou diminuída do lado afetado, ou há uma perda da dor superficial ao beliscar, mas o paciente está ciente de que está sendo tocado. 2 = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.	 	
9. Melhor Linguagem Uma grande quantidade de informações acerca da compreensão pode ser obtida durante a aplicação dos itens precedentes do exame. O paciente é solicitado a descrever o que está acontecendo no quadro em anexo, a nomear os itens na lista de identificação anexa e a ler da lista de sentença anexa. A compreensão é julgada a partir destas respostas, assim como das de todos os comandos no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interfere com os testes, peça ao paciente que identifique objetos colocados em sua mão, repita e produza falas. O paciente intubado deve ser incentivado a escrever. O paciente em coma (Item 1A = 3) receberá automaticamente 3 neste item. O examinador deve escolher um escore para pacientes em estupor ou pouco cooperativos, mas a pontuação 3 deve ser reservada ao paciente que está mudo e que não segue nenhum comando simples.	0 = Sem afasia; normal. 1 = Afasia leve a moderada; alguma perda óbvia da fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das ideias expressão ou forma de expressão. A redução do discurso e/ou compreensão, entretanto, dificultam ou impossibilitam a conversação sobre o material fornecido. Por exemplo, na conversa sobre o material fornecido, o examinador pode identificar figuras ou item da lista de nomeação a partir da resposta do paciente. 2 = Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; grande necessidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do ouvinte. A quantidade de informação que pode ser trocada é limitada; o ouvinte carrega o fardo da comunicação. O examinador não consegue identificar itens do material fornecido a partir da resposta do paciente. 3 = Mudo, afasia global; nenhuma fala útil ou compreensão auditiva.	 	
10. Disartria Se acredita que o paciente é normal, uma avaliação mais adequada é obtida, pedindo-se ao paciente que leia ou repita palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser graduada. Somente se o paciente estiver intubado ou tiver outras barreiras físicas à produção da fala, este item deverá ser considerado não testável (NT). Não diga ao paciente por que ele está sendo testado.	0 = Normal. 1 = Disartria leve a moderada; paciente arrasta pelo menos algumas palavras e, na pior das hipóteses, pode ser entendido, com alguma dificuldade. 2 = Disartria grave; fala do paciente é tão empastada que chega a ser ininteligível, na ausência de disfasia ou com disfasia desproporcional, ou é mudo/anártrico. NT = Intubado ou outra barreira física; explique_____	 	
11. Extinção ou Desatenção (antiga negligência) Informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o paciente tem perda visual grave, que impede o teste da estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, o escore é normal. Se o paciente tem afasia, mas parece atentar para ambos os lados, o escore é normal. A presença de negligência espacial visual ou anosagnosia pode também ser considerada como evidência de negligência. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.	0 = Nenhuma anormalidade. 1 = Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais. 2 = Profunda hemidesatenção ou hemidesatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta somente para um lado do espaço.	 	

TABELA DE EVOLUÇÃO

DATA	HORA	ESCORE	EXAMINADOR

Tradução e adaptação:
Octávio Marques Pontes-Neto
Neurologia – HCFMRP - USP

Você sabe como fazer.

De volta pra casa.

Eu cheguei em casa do trabalho.

Próximo da mesa, na sala de jantar.

Eles ouviram o Pelé falar no rádio.

Sentenças para leitura no item 9. Melhor Linguagem

Mamãe

Tic-Tac

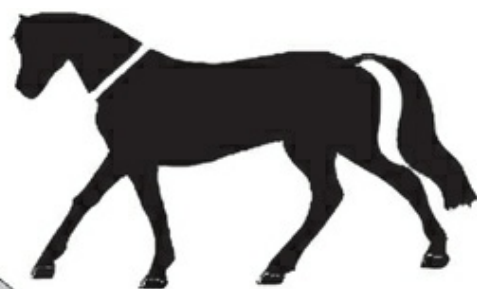
Paralelo

Obrigado

Estrada de ferro

Jogador de futebol

Lista para item 10. Disartria



Lista para nomeação no item 9. Melhor Linguagem

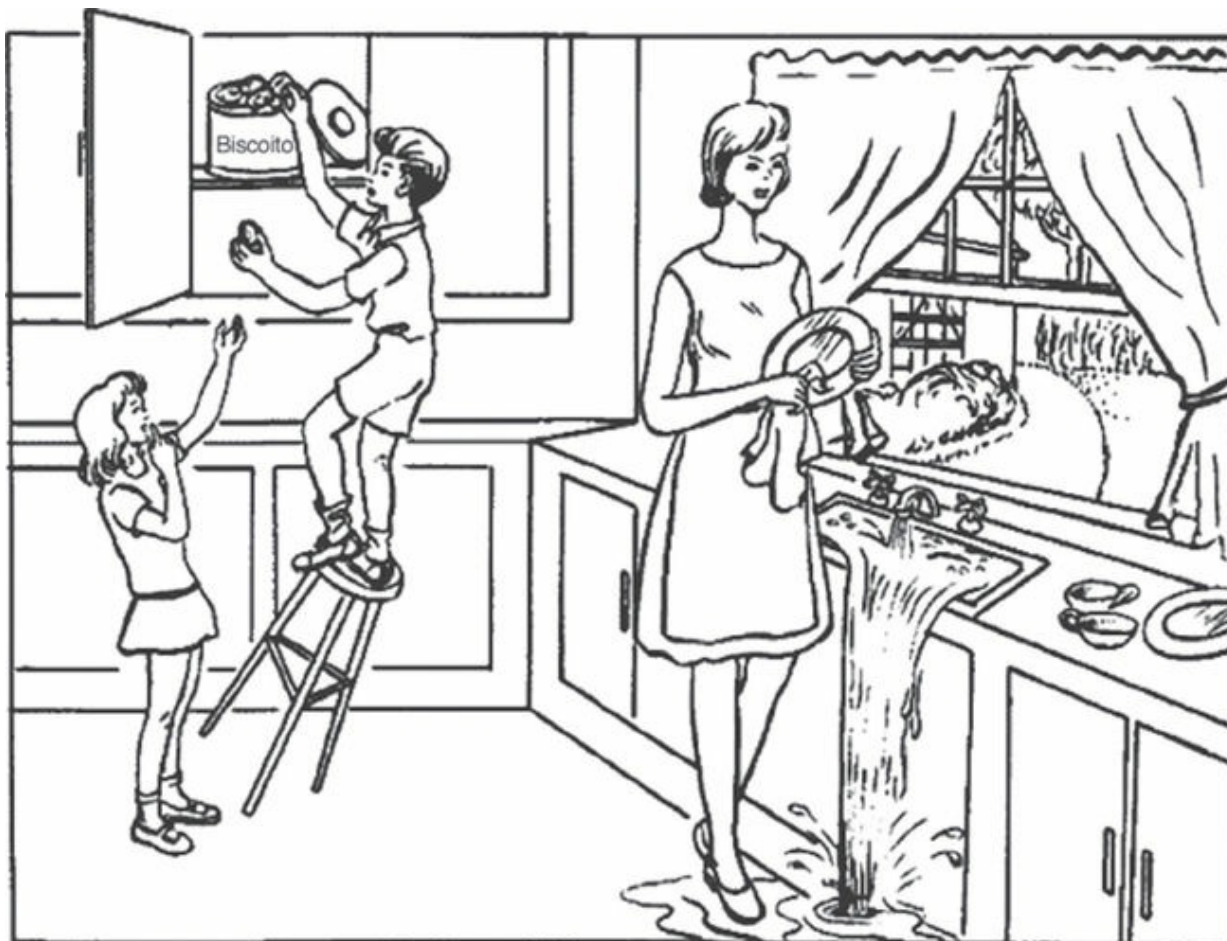


Figura para o item 9. Melhor Linguagem

- Deve-se aplicar a escala em ordem; não é permitido voltar a itens anteriores para mudar a pontuação.
- Pontuar o que o paciente faz, não o que se presume que ele possa fazer.
- Não ensinar o paciente; pontua-se a primeira tentativa de realizar a tarefa.

A NIHSS é uma ferramenta útil para quantificar o déficit neurológico do paciente com AVC na sala de emergência, em unidades de AVC e em unidades de terapia intensiva (UTI) e é considerada a escala-padrão para os estudos clínicos em AVC. A pontuação na escala tem relação com parâmetros importantes, como o volume de infarto na tomografia computadorizada de crânio no sétimo dia após o evento e o prognóstico a longo prazo.

Uma questão de extrema relevância trata da relação entre a pontuação na NIHSS e a resposta à terapia fibrinolítica. Os ensaios de aprovação do tPA no AVC isquêmico demonstraram inicialmente um benefício pequeno ou estatisticamente insignificante para paciente com escore alto. Os estudos ECASS, especialmente, levantaram dúvidas quanto à indicação do tPA para paciente com AVC com escore elevado. Contudo, uma metanálise envolvendo os dados dos ensaios NINDS-tPA, ATLANTIS e ECASS I e II demonstrou benefício do tPA em todo o espectro de pontuações. Curiosamente, o benefício do tratamento era maior para os pacientes com escore elevado nas janelas mais tardias de tratamento (depois de 90 minutos). Uma análise *post-hoc* do ensaio NINDS-tPA, em que o benefício do tPA foi ponderado para gravidade inicial do AVC, mostrou benefício para escores de 6 a 15, com forte tendência de benefício para pontuações de 16 ou mais. Por outro lado, baixa pontuação na NIHSS tem sido um dos critérios de exclusão para administração de tPA. Entretanto, estudos retrospectivos não controlados mostram que mesmo pacientes com baixo escore podem ter taxas de 32% de dependência ou morte intra-hospitalar, e sugerem haver pior evolução quando não tratados com tPA. Assim, a pontuação na escala do NIH não deve ser utilizada isoladamente para excluir um paciente de terapia

trombolítica.

A relação entre a variação do escore e a ocorrência de recanalização pelo tPA também foi estudada. A ocorrência de melhora clínica aguda é maior quanto mais precoce, mais rápida e mais completa for a recanalização arterial pelo tPA intravenoso, avaliada por Doppler transcraniano. Inversamente, melhora de 40% na pontuação, 60 minutos após o bólus de tPA, indica recanalização arterial com sensibilidade e especificidade de 65% e 85%, respectivamente. Em pacientes com oclusão da artéria cerebral média proximal, todos os itens da NIHSS contribuem, com diferentes pesos, para a melhora do escore em pacientes que têm sucesso de recanalização. A melhora da pontuação total e a melhora do desvio de mirada são os melhores preditores da ocorrência de recanalização. Pontuações altas têm ainda relação direta com risco de sangramento intracraniano sintomático secundário ao tPA.

A escala do NIH tem algumas limitações significativas. Dos 42 possíveis pontos na NIHSS, 7 pontos são direta ou indiretamente relacionados com a linguagem (2 para orientação, 2 para comandos, 3 para afasia) e somente 2 pontos se relacionam com negligência. Logo, a pontuação na escala tende a ser 6-8 pontos menor em lesões no hemisfério direito, quando em comparação com lesões de mesma extensão no hemisfério esquerdo. Assim, a pontuação mínima indicativa de lesão extensa é 20, para hemisfério esquerdo, e 15, para o direito. Além disso, a escala é menos sensível para detectar e estratificar gravidade de eventos de circulação posterior.

Do ponto de vista da aplicação propriamente dita, pode haver dificuldade na pontuação de ataxia, na presença de hemiparesia, ou de disartria, na presença de afasia. A princípio, o examinador deve pontuar ataxia ou disartria somente quando claramente presentes. Alguns argumentam que, na presença de mutismo ou afasia global, deve-se dar a pontuação máxima também para disartria, a fim de otimizar a relação com a gravidade do evento e a reprodutibilidade da escala.

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

Dentre as escalas clínicas para determinar a extensão da incapacidade funcional, da limitação para realização de atividades da vida diária e da capacidade de viver independentemente, as duas mais utilizadas atualmente nos ensaios clínicos são a escala de Rankin modificada e o índice de Barthel.

A escala de Rankin modificada (ERm) é um instrumento de mensuração da incapacidade que tem sido amplamente utilizado na avaliação da recuperação neurológica e como desfecho primário em ensaios clínicos para o tratamento do AVC. Existem evidências amplas de validade, confiabilidade e sensibilidade para utilização nesse contexto clínico. Desenvolvida inicialmente por Dr. John Rankin em Glasgow, Escócia, foi inicialmente publicada em 1957, contendo cinco itens que iam desde “sem incapacidade” até “incapacidade grave”. A versão atual da ERm, publicada em 1988, tem seis categorias, que vão de zero a cinco ([Tabela 28.1](#)). Ocasionalmente, agrega-se o escore 6 (óbito) em estudos clínicos. A escala avalia essencialmente a incapacidade global, em particular na incapacidade física, e na necessidade de assistência para realizar atividades instrumentais e básicas da vida diária, com ênfase no comprometimento motor. Ela pode ser aplicada por qualquer profissional da área da saúde, possuindo moderada a excelente reprodutibilidade entre examinadores. Sua confiabilidade pode ser melhorada quando os examinadores utilizam entrevista estruturada ou realizam treinamento por vídeo ou pela internet. Uma vantagem da ERm é que ela contempla o impacto sobre funções cognitivas.

Tabela 28.1

Escala de Rankin modificada

Grau 0 – Sem sintomas

Grau 1 – Nenhuma incapacidade significativa, com capacidade para desempenhar todas as

atividades de vida diária

Grau 2 – Incapacidade leve, incapaz de realizar algumas atividades prévias de atividades de vida diária, mas com capacidade de cuidar de suas próprias atividades sem assistência

Grau 3 – Incapacidade moderada, requerendo alguma ajuda, mas com capacidade de caminhar sem assistência

Grau 4 – Incapacidade moderadamente severa, incapacidade de caminhar e para atender à própria necessidade do corpo sem assistência

Grau 5 – Incapacidade severa, confinado ao leito, incontinente e requerendo cuidados e atenção de enfermagem constante

A principal deficiência da escala reside na sua susceptibilidade ao efeito negativo de outras comorbidades (doença cardiovascular, diabetes, artrite, cirurgia etc.) e de fatores socioeconômicos. Além disso, a escala agrupa na mesma pontuação um grupo extremamente heterogêneo de pacientes, que podem ter sintomas leves ou acentuados, desde que não debilitantes.

ÍNDICE DE BARTHEL

O índice de Barthel (IB) é uma escala de incapacidade funcional que mensura 10 aspectos básicos da atividade diária relacionados com mobilidade e cuidados pessoais: alimentação, higiene pessoal, controle dos esfíncteres vesical e intestinal, independência no banheiro, transferência da cadeira, marcha e capacidade para subir escadas. O escore normal é de 100 (máximo). Quanto menor o escore, maior o grau de dependência para atividades da vida diária. O IB pode ser aplicado por qualquer profissional da área de saúde, levando em média 5 minutos. Esse índice já foi largamente estudado e validado. O IB é preditor do tempo de internação e de custo do AVC, tanto direto quanto indireto. Pode ser aplicado de forma confiável pelo telefone.

Dentre as limitações do IB, estão a ênfase excessiva a aspectos motores de funcionalidade e a carência na avaliação de aspectos relativos a independência funcional, domiciliar e social, como cognição, linguagem, função visual, incapacidade emocional e dor. Por exemplo: um paciente com afasia pode ter pontuação máxima pelo IB e ser incapaz de sair de casa sem ajuda ou até de chamar ajuda se necessitar. Portanto, a escala possui um “efeito teto”, visto que muitos pacientes podem atingir a pontuação máxima, e a escala não será capaz de diferenciar incapacidade nesses pacientes.

Tabela 28.2**Índice de Barthel**

Alimentação	Totalmente dependente	0
	Necessita de ajuda (para cortar)	5
	Independente	10
Banho	Não pode executar sem assistência	0
	Executa sem assistência	5
Toaleta Pessoal	Necessita de ajuda	0
	Lava o rosto, penteia cabelos e escova os dentes	5
Vestuário	Totalmente dependente	0
	Necessita de ajuda, mas faz pelo menos a metade da tarefa dentro de um período de tempo	5
	razoável	
	Independente, amarra sapatos, fixa fivelas e coloca adaptações	10
Controle de intestinos	Acidentes frequentes	0
	Acidentes ocasionais ou necessita auxílio com enema ou supositório	5
	Sem acidentes e independente no uso de enemas ou supositórios, se for necessário	10
Controle da bexiga	Incontinência ou necessidade de uso de cateter	0
	Acidentes ocasionais ou necessita de ajuda com o dispositivo	5
	Sem acidentes, capaz de cuidar do dispositivo de coleta, se for usado	10
Locomoção até o banheiro	Não usa banheiro, restrito ao leito	0
	Necessita de ajuda para equilibrar-se, colocar as roupas, cortar o papel	5
	Independente no banheiro	10
Transferência da cama para a cadeira	Restrito ao leito, não é possível o uso da cadeira	0
	Capaz de sentar, mas necessita de assistência máxima na transferência	5
	Mínima assistência ou supervisão	10
	Independente, inclusive nas travas da cadeira de rodas e para levantar o suporte do pé	15
Mobilidade e deambulação	Senta na cadeira de rodas, mas não se impulsiona	0
	Independente na cadeira de rodas por 50 m e não consegue caminhar	5
	Caminha com ajuda por uma distância de 50 m.	10
	Independente por 50 m. Pode usar dispositivos de auxílio, sem ser o andador com rodas	15
Subir Escadas	Não sobe escadas	0
	Necessita de ajuda ou supervisão	5
	Independente, pode usar dispositivo de auxílio	10
TOTAL		

REFERÊNCIAS

Adams, HP, Jr., Davis, PH, Leira, EC, Chang, C-M, Bendixen, BH, Clarke, WR, Woolson, RF, Hansen, MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999; 53:126–131.

Alexandrov, AV, Burgin, WS, Demchuk, AM, El-Mitwalli, A, Grotta, JZ. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*. 2001; 103:2897–2902.

Alexandrov, AV, Demchuk, AM, Felberg, RA, Christou, J, Barber, PA, Burgin, WS, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke*. 2000; 31:610–614.

Banks, JL, Marotta, CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007; 38(3):1091–1096.

- Barber, PA, Zhang, J, Demchuk, AM, et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*. 2001; 56:1015–1020.
- Brott, T, Adams, HP, Jr., Olinger, CP, Marler, JR, Barsan, WG, Biller, J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20:864–870.
- Brott, T, Marler, JR, Olinger, CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke*. 1989; 20:871–875.
- Brown, EB, Tietjen, GE, Deveshwar, RK, et al. Clinical stroke scales: an intra- and interscale evaluation. *Neurology*. 1990; 40S1:352–355.
- Bruno, A, Saha, C, Williams, LS. Percent change on the National Institutes of Health Stroke Scale: a useful acute stroke outcome measure. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009; 18(1):56–59.
- Bruno, A, Saha, C, Williams, LS. Using change in the National Institutes of Health Stroke Scale to measure treatment effect in acute stroke trials. *Stroke*. 2006; 37(3):920–921.
- Christou, I, Alexandrov, AV, Burgin, WS, Wojner, AW, Felberg, RA, Malkoff, M, et al. Grotta Timing of Recanalization After Tissue Plasminogen Activator Therapy Determined by Transcranial Doppler Correlates With Clinical Recovery From Ischemic Stroke. *Stroke*. 2000; 31:1812–1816.
- Cincura, C, Pontes-Neto, OM, Neville, IS, Mendes, HF, Menezes, DF, Mariano, DC, et al. Validation of the National Institute of Health Stroke Scale, modified Rankin scale and Barthel index in Brazil: the role of culture adaptation and structured interviewing. *Cerebrovascular Diseases*. 2009; 27:119–122.
- Collin, C, Wade, DT, Davies, S, Horne, V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988; 10:61–63.
- Dere, L, Nighoghossian, N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(10):1093–1099.
- Felberg, RA, Okon, NJ, El-Mitwalli, A, Burgin, WS, Grotta, JC, Alexandrov, AV. Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2002; 33:1301–1307.
- Goldstein, LB, Bertels, C, Davis, JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol*. 1989; 46:660–662.
- Goldstein, LB, Samsa, G. Reliability of the national Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 1997; 28:307–310.
- Gonzales, NR, Albright, KC, Noser, EA, et al. “Mild stroke” should not exclude patients from thrombolytic therapy. *Stroke*. 2006; 37:621.
- Granger, CV, Dewis, LS, Peters, NC, Sherwood, CC, Barnett, J. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel Index measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979; 60:14–17.
- Granger, CV, Hamilton, BB, Gresham, GE, Kramer, AA. The stroke rehabilitation outcome study: part II.

Relative merit of total Barthel Index score and a four-item subscore in predicting patient outcomes. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989; 70:100–103.

Hacke, W, Donnan, G, Fieschi, C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004; 363:768–774.

Jeffrey, L. Saver and Banafsheh Yafeh. Confirmation of tPA Treatment Effect by Baseline Severity-Adjusted End Point Reanalysis of the NINDS-tPA Stroke Trials. *Stroke.* 2007; 38:414–416.

Kasner, SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006; 5(7):603–612.

Krieger, DW, Demchuk, AM, Kasner, SE, Jauss, M, Hantson, L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke.* 1999; 30:287–292.

Lyden, P, Brott, T, Tilley, B, Welch, KMA, Mascha, EJ, Levine, S, et al the NINDS TPA Stroke Study Group. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke.* 1994; 25:2220–2226.

Lyden, PD, Lau, GT. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke.* 1991; 22:1345–1352.

Mahoney, FI, Barthel, DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965; 14:61–65.

Mikulik, R, Dusek, L, Hill, MD, Fulep, E, Grotta, JC, Ribo, M, Molina, C, Alexandrov, AV, CLOTBUST Investigators. Pattern of response of National Institutes of Health Stroke Scale components to early recanalization in the CLOTBUST trial. *Stroke.* 2010; 41(3):466–470.

Mikulik, R, Ribo, M, Hill, MD, Grotta, JC, Malkoff, M, Molina, C, et al for the CLOTBUST Investigators. Accuracy of Serial National Institutes of Health Stroke Scale Scores to Identify Artery Status in Acute Ischemic Stroke. *Circulation.* 2007; 115:2660–2665.

Quinn, TJ, Lees, KR, Hardemark, HG, Dawson, J, Walters, MR. Initial experience of a digital training resource for modified Rankin scale assessment in clinical trials. *Stroke.* 2007; 38(8):2257–2261.

Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over de age of 60:prognosis. *Scott Med J.* 1957; 2:200–215.

Sato, S, Toyoda, K, Uehara, T, Toratani, N, Yokota, C, Moriwaki, H, et al. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology.* 2008; 10(70(24 Pt 2)):2371–2377.

Schmulling, S, Grond, M, Rudolf, J, Kiencke, P. Training as a prerequisite for reliable use of the NIH Stroke Scale. *Stroke.* 1998; 29:1258–1259.

Shinar, D, Gross, CR, Bronstein, KS, et al. Reliability of the activities of daily living scale and its use in the telephone interview. *Arch Phys Med Rehabil.* 1987; 68:723–728.

Tomasello, F, Mariani, F, Fieschi, C, et al. Assessment of interobserver difeerences in the Italian multicenter study on reversible cerebral ischemia. *Stroke.* 1982; 13:32–34.

van Swieten, JC, Koudstall, PJ, Visser, MC, Schouten, HJA, van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19:604–607.

Wade, DT, Hower, RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history, and prognosis. *J neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50:177–182.

Wilson, JTL, Hareendran, A, Hendry, A, Potter, J, Bone, I, Muir, KW. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke*. 2005; 36:777–781.

Woo, D, Broderick, J, Kothari, R, et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? *Stroke*. 1999; 30:2355.

CAPÍTULO 29

Neuroimagem e Doppler Transcraniano nas Doenças Cerebrovasculares

Daniel de H. Christoph e Gabriel R. de Freitas

Este capítulo está dividido em duas partes. Inicialmente, os métodos de imagem do encéfalo – tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RM) – são discutidos. Mais adiante, descrevemos as aplicações do Doppler transcraniano, método diagnóstico de grande utilidade, porém subutilizado pelos neurologistas.

NEUROMAGEM

Acidente vascular cerebral isquêmico

Para o diagnóstico por imagens dos pacientes com suspeita de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) agudo, tanto a TC quanto a RM podem ser utilizadas, ou mesmo a combinação de ambas. O fundamental é obter as respostas para quatro perguntas fundamentais:

1. É um infarto? Ou há outra causa para o quadro clínico? Por exemplo, uma lesão expansiva tumoral.
2. Há hemorragia?
3. Há uma grande artéria ocluída?
4. Há penumbra?

Os dois métodos, tanto a TC quanto a RM, são capazes de dar essas respostas.

Uma forma diferente de encarar a questão, mas que leva essencialmente ao mesmo resultado, foi proposta por Rowley, ressaltando que os métodos de imagem no AVCI agudo devem focar os 4Ps (*parenchyma*, *pipes* (vasos), *perfusion* e “penumbra”).

A comunidade científica atual presenciou uma revolução na avaliação por imagens do AVCI agudo. Infelizmente não houve transformação concomitante significativa na mortalidade e na morbidade da doença. As trombólises intravenosa e intra-arterial representam um pequeno passo adiante na direção de resultados melhores no tratamento de AVCI. No entanto, a trombólise é mais efetiva quanto mais precocemente instituída e, para ser feita, é necessário diagnóstico preciso, rápido e disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana.

Existem vários protocolos e rotinas de estudo por imagem para os pacientes acometidos por um AVCI na fase hiperaguda (segundo alguns autores, até as primeiras 9 horas de evolução) de acordo com as instituições, e a variação é devido à disponibilidade de equipamentos e de pessoal, tendo inclusive fatores culturais envolvidos. Entretanto, se forem levados em consideração os estudos que seguiram mais rígidos critérios metodológicos, capazes de serem replicados em vários centros em todo o mundo, o algoritmo proposto na [Figura 29.1](#) é um dos mais aceitos.

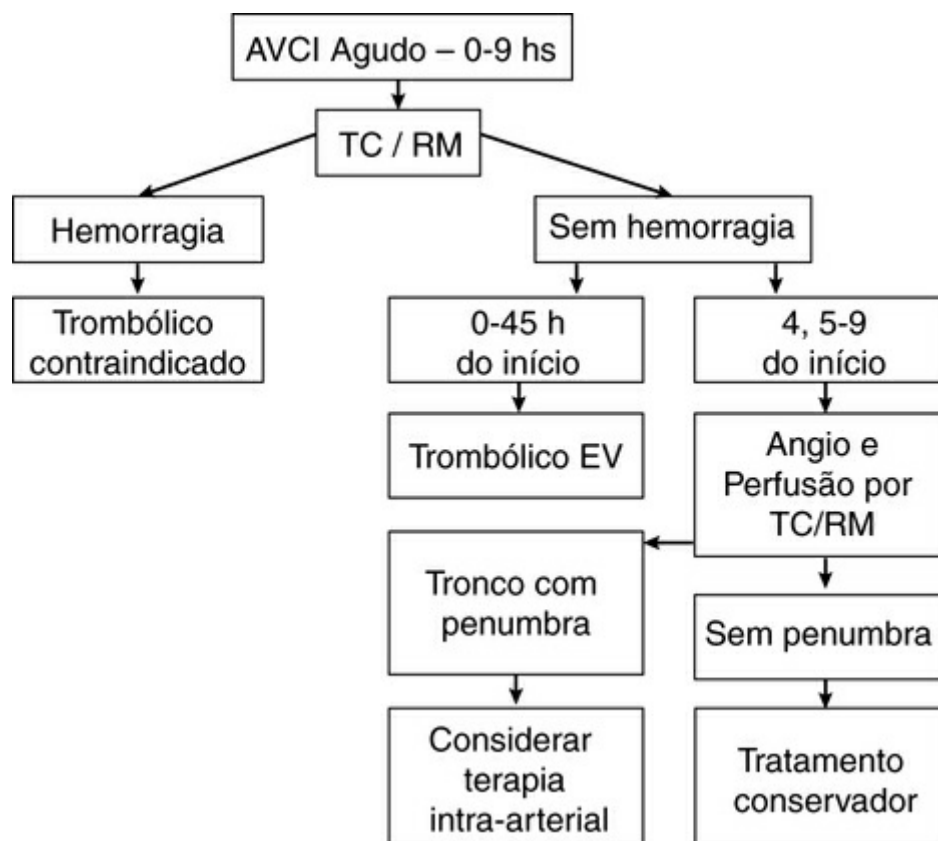


FIGURA 29.1 Algoritmo sugerido para atendimento dos pacientes acometidos por um AVCi na fase hiperaguda.

ABORDAGEM EMERGENCIAL NO SERVIÇO DE NEUROIMAGEM

Fase hiperaguda do AVCi (as primeiras 9 horas de evolução)

Tomografia computadorizada

Um dos grandes avanços do estudo NINDS, precursor da trombólise venosa com os primeiros resultados positivos, foi o de simplificar os critérios de inclusão do diagnóstico por imagem do AVCi, sendo necessária apenas uma TC do crânio não contrastada para ser iniciada a injeção venosa de rTPA (sigla em inglês para ativador do plasminogênio tecidual). Não é preciso existir uma imagem de um infarto, basta apenas excluir outras doenças, principalmente as hemorragias, e, se o infarto estiver evidente, que não seja maior do que um terço do território da artéria cerebral média. Isso não só torna o início da trombólise mais precoce, como também a torna exequível em centros menos equipados. Os infartos hiperagudos podem apresentar vários tipos de alteração nas imagens de TC não contrastada. Entretanto, na maioria dos casos, em torno de 60%, o exame de TC dentro das primeiras 6 horas é inteiramente normal. Para os infartos menores, o tempo de aparecimento nas imagens de TC são ainda maiores. Os infartos pequenos (até 1,5 cm) habitualmente só são evidenciados após 24 horas de evolução.

As alterações precoces nos grandes infartos, como os do território da artéria cerebral média, estão relacionadas com três tipos de fenômenos:

- Perda da densidade (“escurecimento”) da substância cinzenta, levando ao aparecimento de duas alterações: sinal da faixa insular e hipodensidade do núcleo lentiforme.

- Hiperdensidade de grandes artérias (principalmente artérias cerebral média e carótida interna).
- Efeito de massa.

A perda da densidade da substância cinzenta, razão do aparecimento das duas primeiras alterações anteriormente citadas, é atribuída ao aumento do acúmulo de água em razão do edema vasogênico inicial. Em última análise, o que ocorre na imagem é a homogeneidade entre substância branca e cinzenta, com perda da distinção entre ambas.

Essas alterações são extremamente sutis, e é preciso interagir com as imagens da TC, processando os dados em estações de trabalho para poder evidenciá-las ([Figura 29.2](#)). No passado, e mesmo nos dias atuais, quando o avaliador dispõe somente de imagens em janelas padrão, essas alterações podem passar despercebidas.

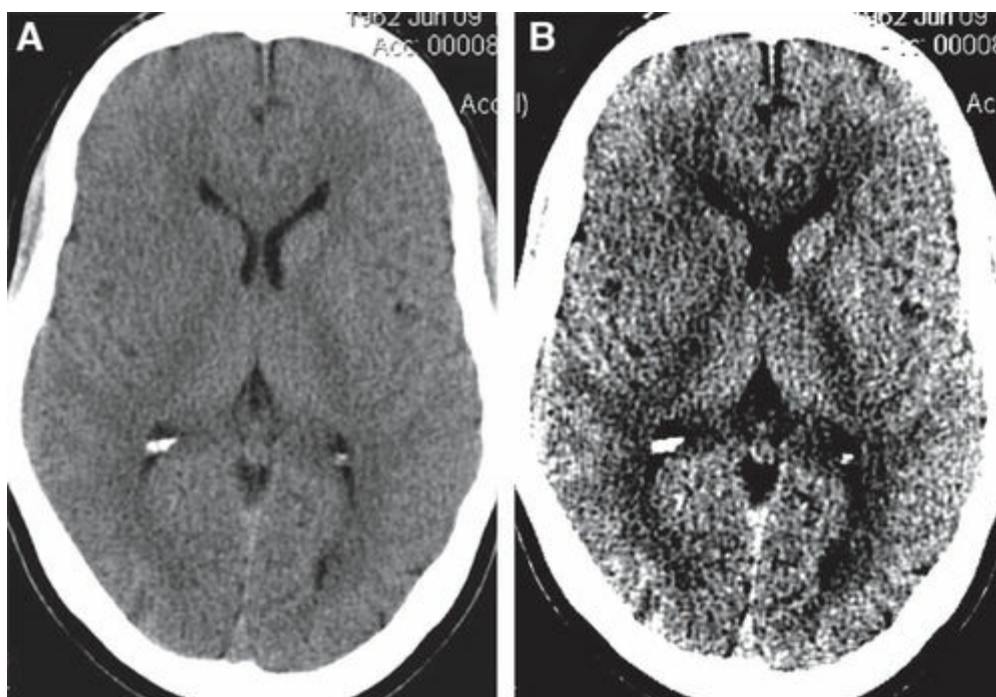


FIGURA 29.2 Homem de 44 anos com instalação de hemiparesia esquerda há 2 horas. Fez trombólise intravenosa com melhora do quadro e boa evolução. Tomografia computadorizada de crânio sem contraste mostra discreta hipodensidade dos núcleos da base à direita e que se torna mais evidente quando se modifica a janela (B).

A hiperdensidade de grandes artérias, principalmente das artérias carótida interna e cerebral média ([Figura 29.3](#)), surge em aproximadamente 30% a 50% dos casos de infarto da artéria cerebral média e representa trombose com obstrução total em mais de 90% dos casos confirmados angiograficamente.

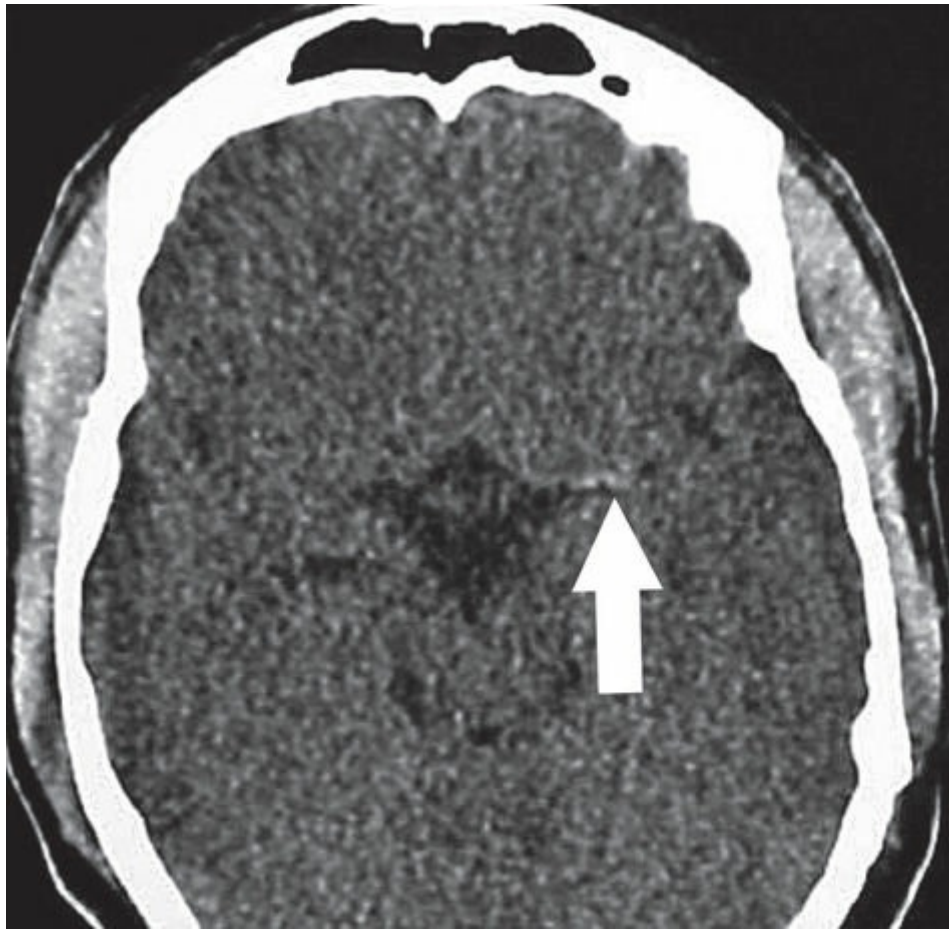


FIGURA 29.3 Homem de 24 anos com hemiplegia e alteração de consciência de início 1 hora antes de chegar ao hospital. Tomografia de crânio sem contraste mostra hiperdensidade na topografia da artéria cerebral média esquerda (seta).

Em tese, qualquer outra artéria trombosada também pode apresentar-se hiperdensa, sendo descrito o mesmo sinal nas artérias basilar, cerebral anterior e posterior.

Apesar de serem altamente sugestivos de trombose, há também falsos positivos nos achados de hiperdensidade das grandes artérias e comumente são atribuíveis a ateromatose.

O efeito de massa na fase hiperaguda se manifesta pelo apagamento dos sulcos corticais e da cisterna silviana e se deve ao edema vasogênico inicial ([Figura 29.4](#)).



FIGURA 29.4 Homem de 70 anos, com perda da consciência, hemiplegia direita e afasia de início 1 hora antes da admissão. Área maior que um terço do território da artéria cerebral média, sendo contra-indicada a trombólise intravenosa. Tomografia de crânio sem contraste mostra apagamento dos sulcos corticais e hipodensidade discreta da região fronto-parietal esquerda.

A presença de alguma(s) das alterações precoces na fase hiperaguda é altamente sugestiva de lesão irreversível, e os pacientes que as apresentam evoluem clinicamente pior do que aqueles cujos exames são normais na fase hiperaguda do infarto.

Na prática clínica, na TC no infarto hiperagudo, também se deve quantificar a área lesada; se ela for maior que um terço do território nos infartos da artéria cerebral média, geralmente se contraindica a trombólise.

Então, levando em conta a percepção das áreas onde há efeito de massa e/ou hipodensidade da substância cinzenta, em comparação com o tamanho usual do território de irrigação, chega-se a uma estimativa grosseira da zona de infarto.

Um grupo canadense fez uma proposta conhecida como ASPECTS para a quantificação da área acometida pelo infarto, criando um escore de pontos a partir de marcos anatômicos padrão e tornando mais fácil e menos subjetiva a análise do volume da lesão. Esse estudo, inicialmente proposto para TC, foi posteriormente estendido para RM.

O escore de pontos começa com 10. Dez áreas arbitrárias são analisadas independentemente e, se estiverem alteradas pela isquemia (efeito de massa/hipodensidade), subtrai-se 1 ponto para cada uma. Cada ponto corresponde grosseiramente a 10% de área da ACM. Se houver escore de pontos menor do que 7, a trombólise venosa pode ser contraindicada, pois o prognóstico é pior.

A grande contribuição do ASPECTS foi a de ter correlação clínica melhor e maior concordância entre observadores.

A observação de hemorragia pela TC é extremamente fácil, porque o sangue agudo é muito mais denso que o parênquima normal. A presença de hemorragia no meio de um infarto, algo incomum na fase hiperaguda, contraindica o uso do trombolítico. Em muitos casos nos quais a suspeita clínica é de um AVCI, a tomografia pode demonstrar, na verdade, um AVC hemorrágico.

A maior dificuldade na observação de hemorragias agudas nas imagens de TC ocorre nos pacientes profundamente anemiados, nos quais o sangue/coágulo agudo é hipodenso em relação ao parênquima, e, por ser incomum essa situação, às vezes ocorre erro na interpretação das imagens.

Angiografia por tomografia computadorizada

Estando o paciente ainda na mesa de um aparelho de tomógrafo *multislice* e tendo bom acesso venoso periférico, pode ser realizada uma segunda fase do estudo do paciente na fase hiperaguda: a angiografia por TC e a perfusão.

A angiografia por TC, com alta qualidade, somente é possível se for realizada em tomógrafo multidetectores; do contrário, um exame rudimentar pode não ter utilidade na tomada de decisões concernentes ao tratamento.

Além da vantagem óbvia de ser capaz de demonstrar artérias ocluídas e estenosadas, o método tem a possibilidade de estudar, de uma só vez, com uma única injeção de meio de contraste, o arco aórtico, as carótidas e vertebrais cervicais, as artérias intracranianas, assim como todo o sistema venoso.

Outra grande utilidade da angiografia é que as imagens-fontes servem para avaliar áreas de baixa concentração do meio de contraste nas zonas de isquemia, correspondendo aproximadamente à área de infarto. Muitas vezes, a TC sem contraste é inteiramente normal e se podem detectar áreas de isquemia pela análise das imagens-fontes da angiografia.

Perfusão por tomografia computadorizada

O estudo perfusional por TC se obtém ao acompanhar o comportamento de densidade do encéfalo durante uma injeção em bolo de meio contraste iodado, sob bomba infusora, durante dado de intervalo de tempo.

É aplicada uma injeção de 50 ml (em média, 300 mg de iodo/ml) de meio de contraste não iônico em veia periférica sob bomba infusora (4-5 ml/seg) e com retardo inicial de 5 segundos e são realizadas aquisições seriadas durante 45 segundos.

A análise seriada das imagens permite construir gráficos de densidade *versus* tempo e, das curvas obtidas, obtém-se tempo de trânsito médio, volume sanguíneo cerebral e fluxo sanguíneo cerebral. Dessos gráficos, com o processamento de dados, são obtidos mapas coloridos desses três principais itens.

Os mapas de MTT (tempo de trânsito médio) nos infartos usualmente demonstram grandes zonas de aumento do tempo, são os de maior sensibilidade para demonstrar alterações, mas podem superestimar a área final do infarto. Em contrapartida, os mapas de CBV (volume sanguíneo cerebral) e CBF (fluxo sanguíneo cerebral) são mais eficientes para distinguir isquemia de infarto e têm correspondência maior com a área final do infarto ([Figura 29.5](#)). Em um quadro de isquemia/infarto cerebral, podemos ter, pelo menos, três cenários possíveis no estudo da perfusão:

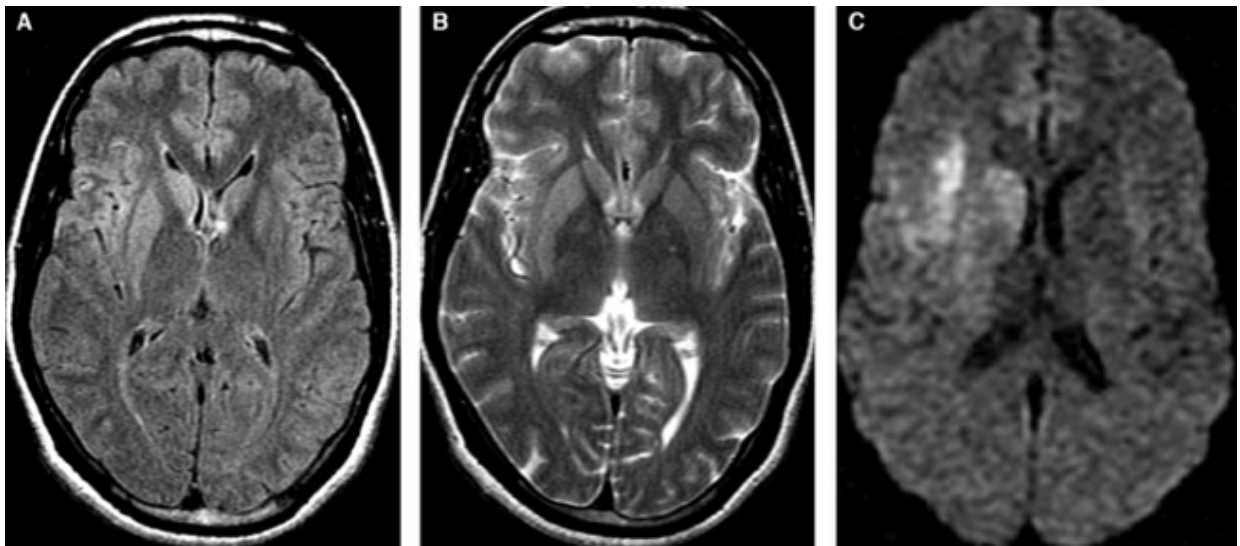


FIGURA 29.5 RTRS, masc, 44a, hemiparesia esquerda há 8hs. RM axiais Flair (A), T2 (B) e difusão (C). Hiperintensidade de sinal nos núcleos da base e na ínsula direita com restrição à difusão.

- Perfusão normal.
- Área de aumento do MTT, com CBF normal e CBV aumentado, pelo mecanismo de autorregulação cerebral.
- Área de aumento do MTT, com diminuição de CBV e CBF. Esta área de CBV diminuído, se for maior que a zona de menor concentração do meio de contraste evidenciada nas imagens fontes da angioTC, representa uma zona de penumbra, área de risco iminente de dano tecidual, mas que ainda pode ser salva.

A existência de uma zona de penumbra e de uma artéria obstruída justifica uma tentativa mais agressiva de trombólise intra-arterial, se estiver dentro do período compreendido entre 4,5 e 9 horas de evolução do AVCI.

A informação perfusional é o dado fisiológico que deverá ser interpretado, em conjunto com a alteração angiográfica, para justificar decisão de trombólise intra-arterial. Sem a informação perfusional, mesmo a trombólise intra-arterial bem-sucedida, ou seja, com recanalização arterial, pode ser inútil para o paciente.

Ressonância magnética

Se considerarmos a rotina de exame de RM do crânio, que inclui sequências anatômicas (T1, T2 e Flair) e estudo ponderado em difusão, o conjunto tem altíssimas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do infarto hiperagudo.

O estudo ponderado em difusão representou a revolução no diagnóstico do infarto hiperagudo, sendo capaz de demonstrar lesões isquêmicas minutos após a obstrução arterial, com elevadas sensibilidade e especificidade.

Entretanto, a ponderação em difusão não tem 100% de sensibilidade para o diagnóstico de isquemia, porque, em lesões pequenas junto da calota e na fossa posterior, o método tem falsos negativos.

As demais sequências anatômicas são muito menos sensíveis; em ordem decrescente de sensibilidade, o Flair, T2 e T1. O Flair e o T2 são capazes de demonstrar lesões na fase hiperaguda, com maior sensibilidade que a TC. Entretanto, o T1 não é, podendo ter resultados piores do que os da TC sem contraste.

As alterações hiperagudas da RM anatômica são as seguintes:

- Hiperintensidade de sinal em Flair e T2, tanto da substância branca quanto da cinzenta, tornando-as

semelhantes.

- Aumento de volume (apagamento dos sulcos e das fissuras) na área de infarto, devido ao edema vasogênico.
- Obstrução arterial manifestada por ausência do *flow void* intra-arterial, tornando a artéria hiperintensa.
- A estase nas artérias da área isquemiada faz com que estas se tornem mais repletas pelo meio de contraste.

A detecção de focos de hemorragias na área de infarto pela RM não apresenta dificuldade, principalmente porque está incluída frequentemente uma sequência gradiente-eco, extremamente sensível a elementos de degradação da hemoglobina.

Hematomas maiores hiperagudos são visibilizados no estudo anatômico pela RM como lesão isointensa em T1 e hiperintensa em T2.

Uma questão importante é a seguinte: se há hemorragia pela TC, contraindica-se a trombólise. Isso é consensual. Mas, se forem observados focos de hemorragia mínimos na sequência gradiente-eco, vários estudos não indicam isso como uma contraindicação à terapia trombolítica.

No estudo ponderado em difusão, a área infartada apresenta hiperintensidade de sinal, com a correspondente hipointensidade no mapa de coeficiente de difusão aparente (ADC, da sigla em inglês).

A análise sempre tem que ser feita em combinação entre a difusão e o ADC, porque determinadas hiperintensidades de sinal na difusão podem ser efeitos T2 residuais (a sequência ecoplanar origina imagens naturalmente ponderadas em T2), e não são restrições a difusão reais. Somente com a correspondente hipointensidade de sinal no ADC, torna-se possível a demonstração inequívoca de que a área lesada realmente representa uma restrição à difusão.

Ao contrário do que muitas vezes se apregoa, a hiperintensidade de sinal da área isquemiada não significa obrigatoriamente necrose/lesão irreversível e, em alguns casos, as áreas alteradas na difusão podem evolutivamente reduzir, ou mesmo desaparecer, principalmente nas lesões pequenas.

Outra vantagem da difusão é o tempo de aquisição, em geral menos de 1 minuto. Além disso, é possível de ser feita mesmo que o paciente não esteja completamente imóvel. Esses dois aspectos tornam viável a obtenção de um exame ultrasensível, inócuo, mesmo sob circunstâncias difíceis ([Figuras 29.6 e 29.7](#)).

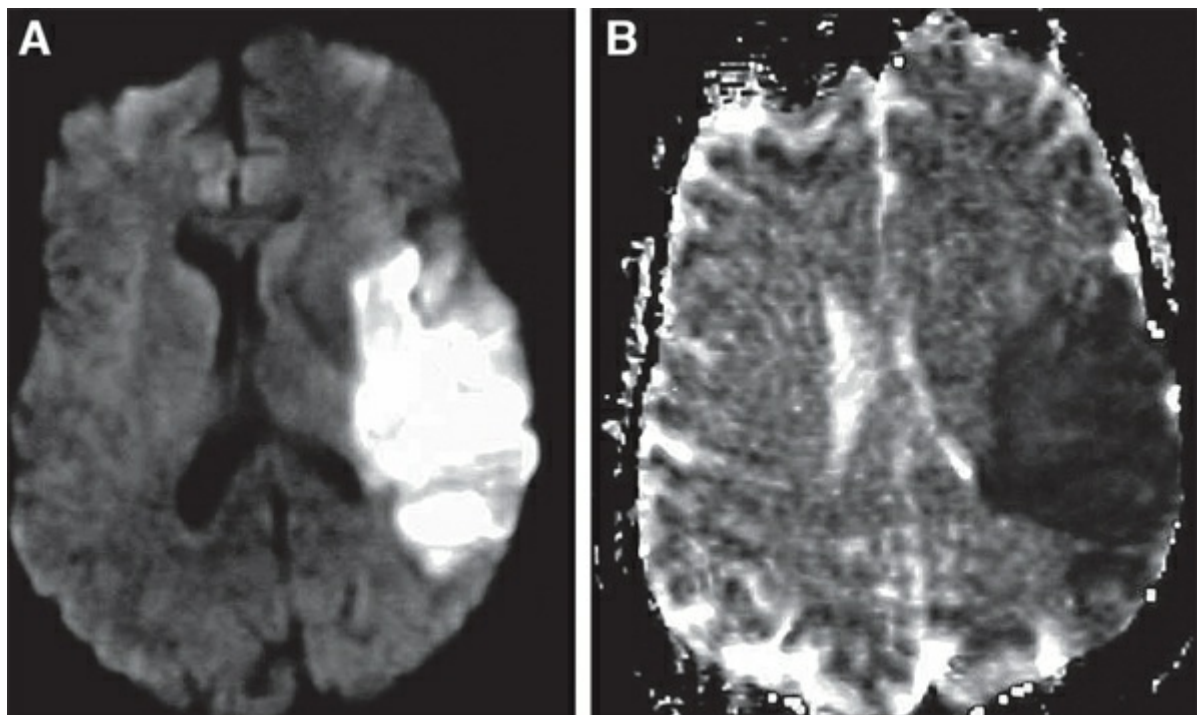


FIGURA 29.6 Fem, 59 a. Durante teste de oclusão carotídea apresentou distfasia e hemiplegia direita. Difusão em A – área de restrição à difusão no território da ACM esquerda, com a correspondente hipointensidade de sinal no mapa de ADC (coeficiente de difusão aparente), em B.

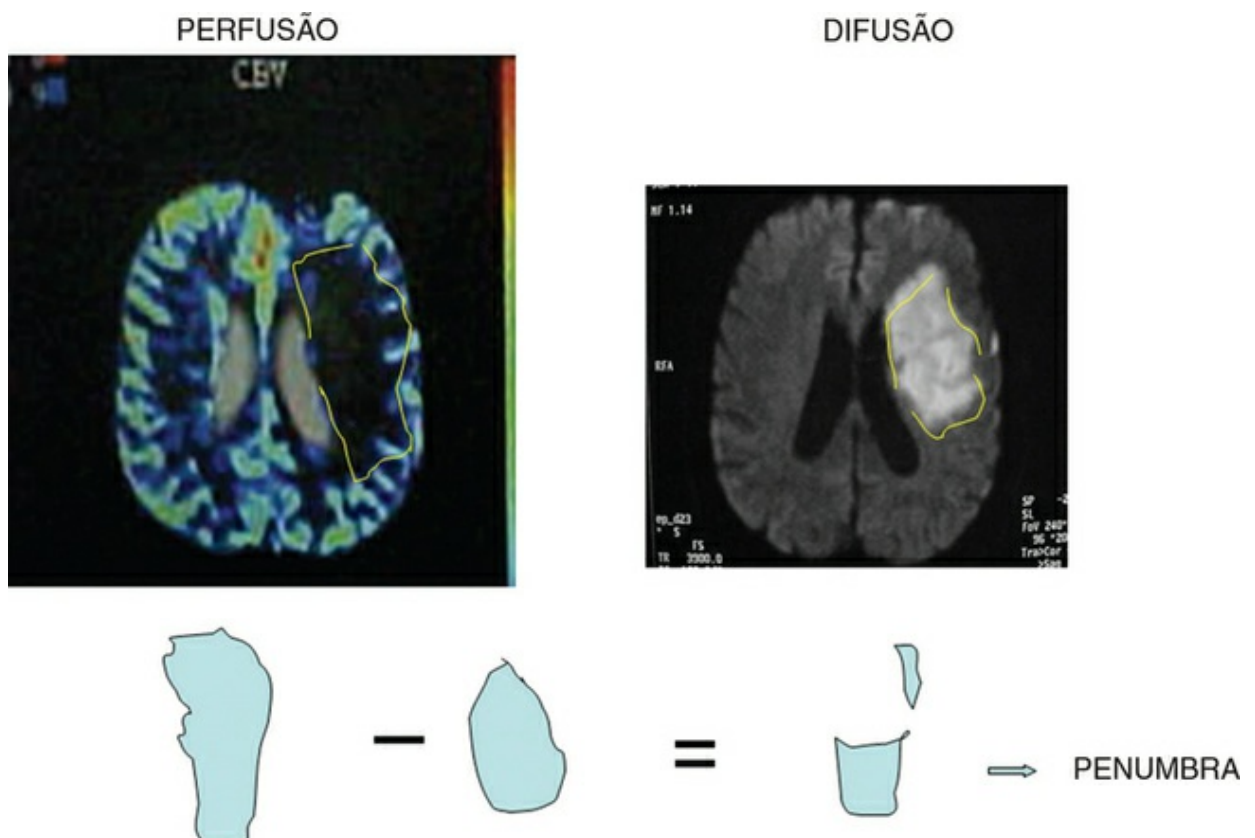


FIGURA 29.7 Área da perfusão maior que a da difusão: a diferença entre ambas é a penumbra.

Perfusão por RM

Na prática clínica, as pessoas estão habituadas com a utilização do gadolínio devido ao seu comportamento de encurtamento do T1 das lesões. Entretanto, este meio de contraste paramagnético também altera o T2 dos tecidos. Enquanto na ponderação T1 os tecidos impregnados pelo gadolínio tornam-se hiperintensos, em T2, ao contrário, o efeito é a hipointensidade, a queda do sinal.

Esta é a base do estudo perfusional por RM: o acompanhamento da queda do sinal do encéfalo durante a passagem de uma injeção em bolo de gadolínio.

Na técnica habitual, injeta-se um bolo rápido de meio de contraste em uma veia periférica (15 ml de gadolínio com fluxo de 3-5 ml/seg) e, durante a injeção, são feitas de 40 a 50 aquisições seriadas ultrarrápidas, cada uma originando 16-20 cortes do encéfalo, dentro de 1 minuto.

O meio de contraste acumulado nos capilares do encéfalo determina uma queda de sinal transitória, e esse fenômeno é transformado em um gráfico de sinal $\times$ tempo, no qual podem ser quantificados: MTT, tempo de pico, CBV e CBF.

Com o processamento dos dados obtidos, são construídos mapas com esses quatro elementos. Os mapas de MTT nos infartos usualmente demonstram grandes zonas de aumento do tempo e superestimam a área final do infarto. Em contrapartida, os mapas de CBV e CBF correspondem, com maior aproximação, à área final do infarto, podendo, às vezes, estar até subdimensionados (Figuras 29.8, 29.9 e 29.10).

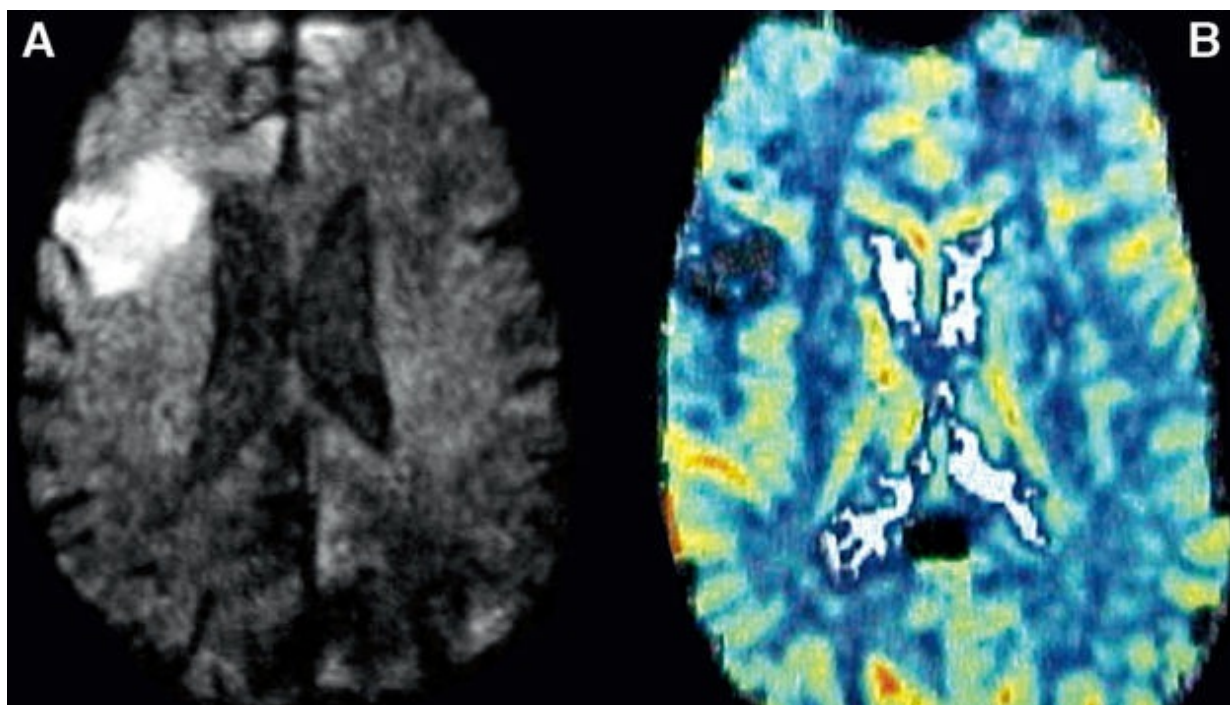


FIGURA 29.8 HWK, 70a, masc, quadro súbito de hemiparesia esquerda. Difusão em A – área de restrição à difusão frontal direita. Em B mapa de CBV – demonstra área de hipoperfusão menor que a da difusão (não há penumbra).

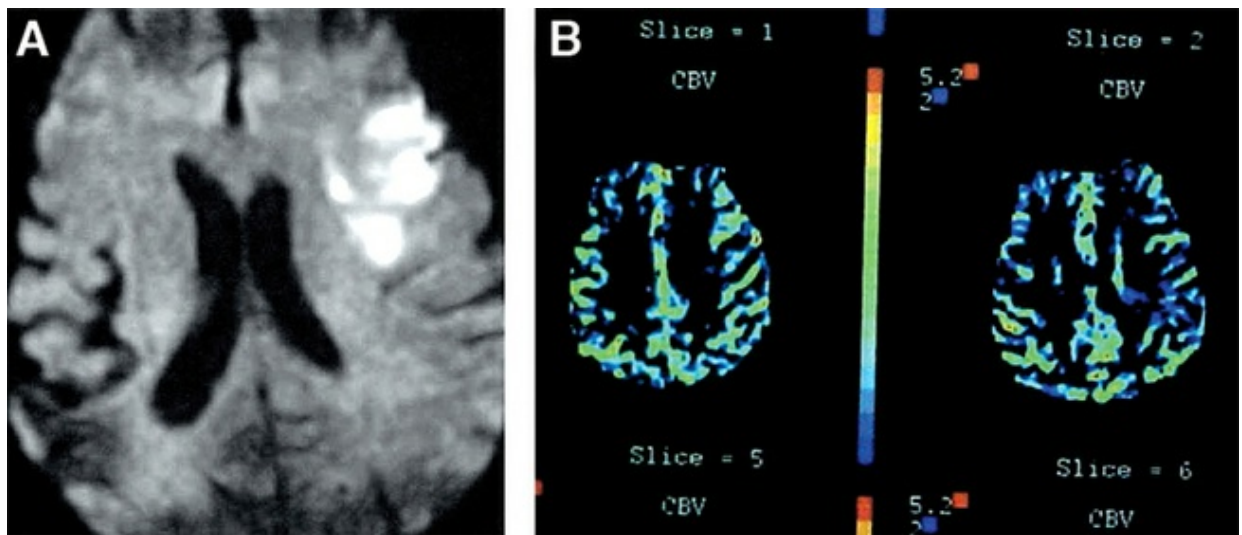


FIGURA 29.9 MML, 76 a, feminina, passado de AVE e apresenta paresia do MSD. Difusão em A – área de restrição à difusão frontal esquerda. Em B – mapa de CBV normal. GS, masculino, 64 a, cirurgia de endarterectomia de carótida esquerda. Horas depois surgiu hemiplegia direita.

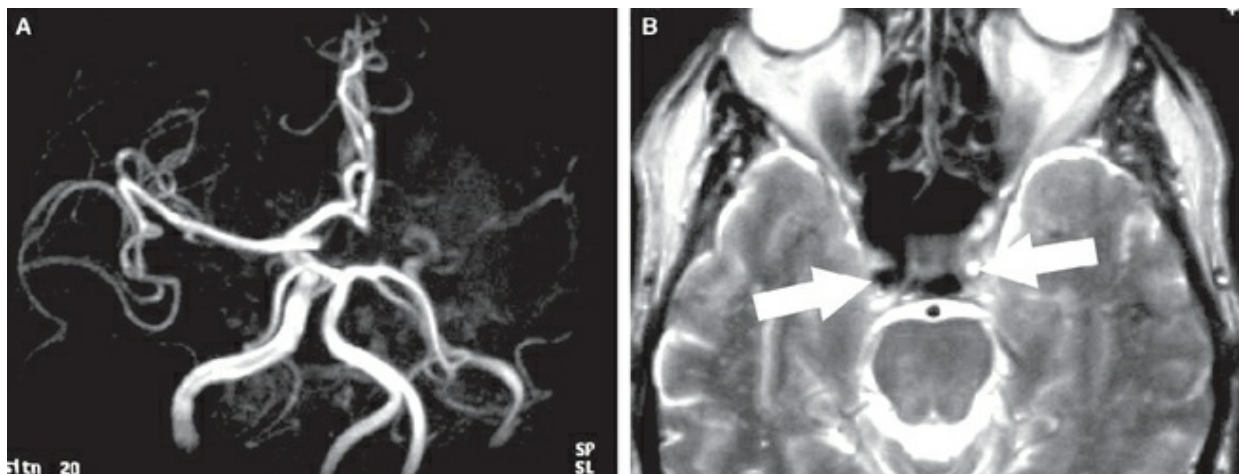


FIGURA 29.10 Em A – angiografia pela técnica TOF demonstra obstrução com ausência de fluxo na artéria cerebral média esquerda. Em B – axial T2 demonstra ausência do *flow void* na artéria carótida interna esquerda.

A confrontação entre as regiões de CBV alteradas com a área de restrição à difusão nos apresenta algumas situações:

- Área de redução do CBV menor ou igual à da restrição da difusão.
- Área de redução do CBV maior que a da restrição à difusão. Nesse caso, está evidenciada uma área de penumbra, uma zona de risco iminente de dano tecidual, mas que ainda pode ser salva.

Angiografia por ressonância magnética

Da mesma forma que a TC, a RM possibilita o estudo angiográfico, e este é capaz de demonstrar obstruções e estenoses nas artérias intracranianas e do pescoço. As técnicas mais comuns de obtenção de imagens angiográficas são: TOF (*time of flight*) e T1 GRE após gadolínio. Em nossa prática, o estudo do crânio é feito com a primeira técnica e a do pescoço, com a segunda.

Diferentemente da TC, que permite com uma única injeção de meio de contraste realizar

simultaneamente o estudo das artérias intracranianas e do pescoço, as angiografias do crânio e cervical devem ser feitas separadamente. E ainda existe um inconveniente pior: como perfusão e angio de pescoço precisam de injeção de meio de contraste, o segundo exame a ser feito fica prejudicado pela contaminação prévia de gadolínio.

Tomografia computadorizada × ressonância magnética

Até há alguns poucos anos, as respostas para as quatro perguntas fundamentais no AVCI hiperagudo – (1) é um infarto? Ou há outra causa para o quadro clínico?; 2) há hemorragia?; 3) há uma grande artéria ocluída? e 4) há penumbra?) – quando eram obtidas, só poderiam ser dadas combinando TC com RM e com angiografia digital, sendo difícil a execução de tantos procedimentos, levando a grande perda de tempo e impossibilitando a instituição precoce das terapêuticas.

Nessa época, não havia TC *multislice*, as RM realizavam exames demorados do encéfalo e, para a realização de uma angiografia digital, havia uma dificuldade operacional muito maior.

Atualmente, a TC *multislice* (sem contraste, angio do crânio e cervical e perfusão) e a RM com estudo sumário do encéfalo (difusão e flair EPI, angio TOF e perfusão) possibilitam as respostas para as quatro perguntas em menos de 15 minutos e tornam excepcional a necessidade de angiografia digital para fins de diagnóstico.

Os infartos agudos são facilmente identificados pela RM e, em mais de 60% dos casos, representam um diagnóstico de exclusão pela TC. E os sinais precoces na TC, quando presentes, são sutis.

Os mapas perfusionais se equivalem.

As angiografias também se equivalem. Com a vantagem de a TC realizar mais rapidamente e de uma só vez o estudo das artérias do crânio e do pescoço. Se fizermos a perfusão na RM, não teremos um estudo das artérias do pescoço com o máximo de qualidade devido à contaminação pelo gadolínio.

A preferência de um serviço por um ou outro método depende de fatores peculiares. Entretanto, pela praticidade e pelo mais baixo custo, a TC multimodalidade já é a primeira escolha em grandes hospitais dos grandes centros mundiais e é a tendência mais forte no momento.

DOPPLER TRANSCRANIANO

O DTC é um método não invasivo, seguro e custo-efetivo, realizado à beira do leito, que foi desenvolvido para a avaliação da circulação intracraniana, em 1982, por Rune Aaslid. O método é capaz de mostrar a curva espectral, a direção do fluxo sanguíneo e sua velocidade nas artérias intracranianas, provendo informações fisiológicas e respostas hemodinâmicas em tempo real. O DTC é importante na fase aguda de doenças neurológicas, no manejo das enfermidades mais frequentes nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), ou seja, doenças cerebrovasculares e traumatismo cranioencefálico (TCE) e na fase não aguda, como, por exemplo, na prevenção e na investigação da etiologia do AVCI. É amplamente utilizado em UTIs e nas unidades de AVC (*stroke units*), nos EUA e na Europa, desde a década de 1990, porém apenas nos últimos anos passou a ser mais conhecido no nosso meio.

Princípios físicos

Ultrassom é o termo usado para designar frequências de onda que estão acima da capacidade da audição humana, ou seja, maiores que 20.000 Hz. Os aparelhos de DTC têm um transdutor ou uma sonda que está conectado a um equipamento eletrônico. Cargas elétricas aplicadas a um cristal localizado no transdutor fazem com que o cristal se contraia ou expanda, convertendo energia elétrica em energia mecânica, que se manifesta em ondas de ultrassom (efeito pizoelétrico). A frequência da

onda dos aparelhos de DTC é geralmente de 2 MHz, pois permite melhor passagem da onda pela díplase do osso. O DTC é baseado no efeito Doppler, relatado inicialmente pelo físico austríaco Christian Andreas Doppler, em 1842, que descreve a alteração aparente da frequência de uma onda em decorrência do movimento relativo entre o observador e a fonte. Quando estimulado por uma corrente elétrica, o transdutor emite uma onda de ultrassom, que é refletida pelas hemácias e captada pelo transdutor, que, por meio do efeito pizoelétrico do mesmo cristal transmissor, converte as ondas sonoras em corrente elétrica. Quando o fluxo sanguíneo se aproxima do transdutor, a frequência da onda refletida aumenta, enquanto o fluxo em direção contrária gera uma onda com frequência menor que a original. Como a velocidade e a direção das hemácias variam bastante num mesmo ponto da artéria (p. ex.: as hemácias na região central da artéria têm velocidades superiores às aquelas com localização próxima à parede do vaso), o aparelho recebe “mudanças de frequência” diferentes, que são processadas por um algoritmo chamado de transformação rápida de Fourier, também conhecido como análise espectral. O aparelho gera uma curva espectral, que é visualizada na tela. O DTC provê informação do fluxo sanguíneo nas formas visual e acústica.

O DTC utiliza o princípio de Doppler pulsátil, que difere do Doppler contínuo, o qual é utilizado mais frequentemente no exame vascular (p. ex.: avaliação das artérias carótidas, femorais). O Doppler pulsátil emite pulsos curtos de ultrassom que levam um determinado tempo para serem refletidos pelas hemácias e voltar ao transmissor. Pela variação do intervalo de tempo entre a transmissão e a recepção, é possível modular a profundidade de insonação e, assim, examinar seletivamente segmentos específicos da artéria estudada.

A partir da análise da curva espectral, os aparelhos calculam automaticamente os seguintes valores: velocidade de pico sistólico (VP), velocidade diastólica final (VDF), velocidade média (VM), índice de pulsatilidade (IP) de Gosling – calculado pela fórmula: $IP = (VP - VDF) \div VM$ – e índice de resistência de Pourcelot (IR) – calculado pela fórmula $(VP - VDF) \div VP$. Embora a velocidade não seja uma medida direta do fluxo, ela se correlaciona com a patência do vaso examinado e com o grau de estenose. O IP é uma medida indireta da resistência periférica.

Técnica do exame

O maior obstáculo para a penetração do ultrassom na calota craniana é o osso. Frequências baixas, 1-2 MHz, reduzem a atenuação da onda de ultrassom causada pelo osso. O exame pode ser realizado com o paciente deitado ou sentado. Quatro referências anatômicas, também chamadas de janelas, permitem o exame das principais artérias intracranianas: janela temporal, orbitária, suboccipital (foraminal) e submandibular ([Figura 29.11](#)). Nelas a barreira óssea inexistente, ou o osso é suficientemente fino para permitir a passagem do ultrassom.

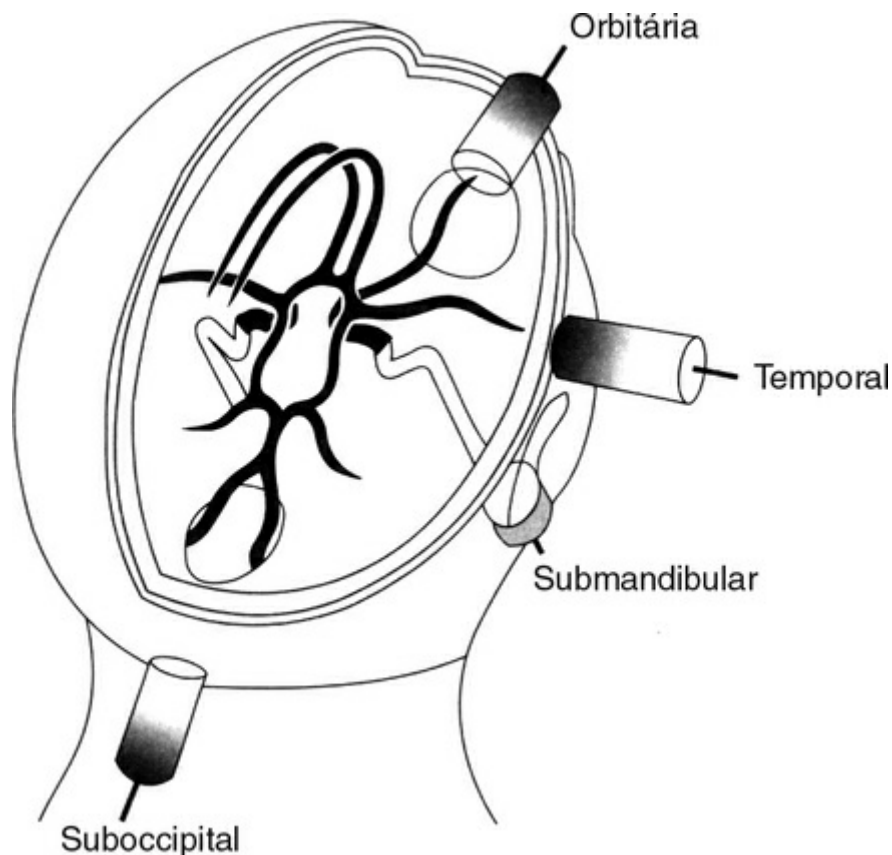


FIGURA 29.11 Janelas para o exame das artérias intracranianas.

Reproduzido de Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and freehand techniques. In Aaslid R, Newell DM (eds). Transcranial Doppler. New York: Raven Press, 1992. p. 10.

Na janela temporal, localizada na porção mais fina da parte escamosa do osso temporal, o examinador deve apoiar o transdutor, previamente coberto com uma camada de gel, logo acima do arco zigomático, anteriormente ao pavilhão auricular. É a janela mais frequentemente utilizada e permite a investigação das artérias – segmento proximal (M1) da artéria cerebral média, segmento proximal (A1) da artéria cerebral anterior, artéria cerebral posterior e segmento final da artéria carótida interna.

A janela orbitária permite a avaliação da artéria oftálmica e do sifão carotídeo. O transdutor é colocado sobre o globo ocular com os olhos fechados. Essa janela não deve ser utilizada em pacientes com prótese ou cirurgia ocular recente, e lentes de contato devem ser removidas antes do exame. Nessa janela, a potência do ultrassom deve ser reduzida, para evitar potencial dano à retina.

Na janela suboccipital, o transdutor é posicionado posteriormente na porção mais alta do pescoço na linha média, podendo ser colocado em ambos os lados e orientado em direção mediana; o ultrassom penetra o crânio entre o atlas e a base do crânio. Nessa janela é possível examinar a porção intracraniana das artérias vertebrais e a artéria basilar.

A janela submandibular permite a avaliação do segmento distal da artéria carótida interna extracraniana, imediatamente antes do forame carotídeo. O transdutor deve ser colocado no ângulo da mandíbula e orientado cranialmente.

A identificação dos vasos intracranianos é baseada nos seguintes elementos: (a) velocidade e direção do fluxo; (b) profundidade da artéria insonada; (c) possibilidade de percorrer toda a extensão do vaso examinado; (d) relação espacial com os outros vasos; (e) resposta à compressão ipsilateral ou contralateral da artéria carótida; (f) forma da curva; (g) janela utilizada; (i) posição do transdutor.

Limitações

Em cerca de 15% dos pacientes, a espessura do osso impede a insonação das artérias. O aumento da espessura do osso é encontrado mais frequentemente em pessoas com mais de 60 anos, do sexo feminino e em negros. Além disso, vários fatores fisiológicos podem influenciar a velocidade de fluxo: hematócrito, idade, sexo, pressão parcial de CO₂, pressão arterial e temperatura são alguns exemplos. A patência das artérias extracranianas (carótidas e vertebrais) influi bastante nas velocidades, devendo ser conhecida.

Aplicações clínicas

As aplicações clínicas do DTC estão listadas na [Tabela 1](#), e as principais são comentadas a seguir.

Tabela 29.1

Indicações do Doppler transcraniano segundo Academia Americana de Neurologia

Indicação	Grau de recomendação
Anemia falciforme	A
Shunt direita-esquerda	A
Estenose intracraniana	B
Estenose extracraniana	C
Avaliação de reatividade vasomotora	B
Deteção de microembolia	B
Monitoração de trombólise	B
Deteção e monitoração de vasospasmo	A
Parada circulatória cerebral	A

Os graus de recomendação variam de A (maior) a D (menor).

Vasospasmo cerebral

Cerca de 30% dos pacientes morrem nas primeiras 24 horas após a hemorragia subaracnoide (HSA). Daqueles que sobrevivem, de 21% a 70% apresentam vasospasmo documentado por angiografia digital. O vasospasmo cerebral é um estreitamento tardio das artérias cerebrais. Cerca de um terço dos pacientes com vasospasmo tem déficit neurológico, dos quais metade evolui para o óbito ou persiste com sequelas graves. Assim, o vasospasmo é o maior responsável pela letalidade e pela morbidade dos pacientes que sobrevivem ao sangramento inicial. O vasospasmo geralmente ocorre entre o 2^o e o 17^o dia após HSA, com maior incidência entre os dias 7 e 12.

A velocidade média de fluxo (VM) é diretamente proporcional ao fluxo e inversamente proporcional à área seccional do vaso. Qualquer circunstância que ocasione alteração em uma dessas variáveis ocasionará mudança na velocidade média. A maioria dos pacientes, entretanto, não desenvolve vasospasmo ao ponto de ocasionar redução do fluxo sanguíneo com alterações isquêmicas. O vasospasmo grave pode ocasionar redução significativa do fluxo sanguíneo e déficits neurológicos, indicando que os mecanismos compensatórios, como o recrutamento da circulação colateral, a autorregulação cerebral e o aumento na fração de extração de oxigênio, não são mais suficientes.

Embora o DTC não permita a medição direta do fluxo sanguíneo cerebral, vários estudos mostram que o DTC é útil na detecção e no acompanhamento do vasospasmo, bem como na avaliação dos efeitos do seu tratamento. O DTC pode ser utilizado sozinho ou, preferencialmente, em conjunto com estudos do fluxo sanguíneo cerebral (p. ex.: tomografia computadorizada de perfusão). Lindegaard

mostrou que as artérias cerebrais médias com vasospasmo normalmente apresentam velocidades médias acima de 120 cm/s, com as velocidades inversamente proporcionais ao diâmetro arterial, e velocidades maiores que 200 cm/s representam artérias com 1 mm ou menos de diâmetro, onde o diâmetro normal é aproximadamente 3 mm. As alterações nas velocidades médias estão relacionadas com o diâmetro da artéria mensurado por meio de angiografia cerebral, com melhor correlação nas artérias cerebrais médias. Velocidades médias abaixo de 120 cm/s, nas artérias cerebrais médias, praticamente excluem a possibilidade de vasospasmo (valor preditivo negativo de 94%), e valores iguais ou acima de 200 cm/s nessas artérias estão associados a vasospasmo com manifestações clínicas (especificidade de 98%, valor preditivo positivo de 87%). Velocidades entre 120 e 200 cm/s indicam vasospasmo moderado, que pode ocorrer com a redução do lúmen arterial entre 25% e 50%. Entretanto, um aumento isolado não é suficiente para o diagnóstico do vasospasmo, já que uma condição conhecida como hiperemia também pode provocar aumento das velocidades. O índice de Lindegaard, definido como a relação entre a velocidade média de fluxo das artérias cerebral média e carótida interna extracraniana, foi introduzido para diferenciar vasospasmo de hiperemia. Valores acima de 3 seriam sugestivos de vasospasmo leve; acima de 6, de vasospasmo moderado a grave; e menores de 3, de hiperemia. Outros parâmetros, como o aumento de mais de 50% nos exames diários seriados ou a presença de assimetria de mais de 50% entre as artérias cerebrais médias, auxiliam no diagnóstico do vasospasmo.

Estudos para avaliação de vasospasmo na circulação posterior são mais escassos. Um índice para a circulação posterior foi também desenvolvido para diferenciar vasospasmo de hiperemia, calculado pela relação entre a velocidade média da artéria basilar e a da artéria vertebral extracraniana.

Na [Tabela 2](#), encontram-se as velocidades para critério de vasospasmo sugeridos por Sloan, *et al.* As palavras “possível”, “provável” e “definitivo” são arbitrariamente usadas para designar especificidades de 80%, 90% e 100%, respectivamente. Na prática, os autores deste capítulo utilizam os critérios sugeridos por Sloan junto com o índice de Lindegaard. Pacientes idosos e pacientes com hipertensão intracraniana podem apresentar vasospasmo com valores de fluxo inferiores aos sugeridos.

Tabela 29.2

Critérios de vasospasmo segundo Sloan *et al.*

Artéria	Possível	Provável	Definitivo
Artéria cerebral média	> 120 cm/s	> 150 cm/s	> 200 cm/s
Artéria cerebral anterior	> 100 cm/s	> 130 cm/s	> 150 cm/s
Artéria carótida interna	> 80 cm/s	> 125 cm/s	> 200 cm/s
Artéria cerebral posterior	> 80 cm/s	> 120 cm/s	> 160 cm/s
Artéria vertebral	> 60 cm/s	> 80 cm/s	> 105 cm/s
Artéria basilar	> 75 cm/s	> 85 cm/s	> 140 cm/s

Estenose de artéria intracraniana

Aestenose intracraniana tem sido reconhecida como um fator de risco importante para o AVCI, principalmente em certos grupos étnicos. Como regra geral, redução em 50% do diâmetro de um vaso duplica a velocidade de fluxo, e umaestenose de 70% pode quadruplicar a velocidade, quando em comparação com a velocidade pré-estenótica ou do vaso contralateral.

Os critérios diagnósticos deestenose superior a 50% de um vaso intracraniano ao DTC incluem: (a)

elevação segmentar da velocidade de fluxo, (b) redução da velocidade antes do segmento estenótico, (c) assimetria das velocidades, (d) presença de fluxo turbilhonar e “murmúrio musical”. Velocidade média maior que 100 cm/s e razão entre a velocidade entre o segmento estenótico e pré-estenótico maior que 2 sugerem estenose maior que 50% na artéria cerebral média. A sensibilidade e a especificidade do DTC são maiores na identificação de estenose da circulação anterior, quando em comparação com a circulação posterior, que apresenta maior variação anatômica e mais dificuldade de insonação.

Diagnóstico de oclusão e monitoração de trombólise

O DTC tem-se mostrado útil não apenas em detectar a oclusão do fluxo em uma artéria intracraniana, como também na monitoração da recanalização em tempo real durante a trombólise. O diagnóstico de oclusão arterial é realizado quando não se encontra fluxo na topografia esperada de uma artéria intracraniana, podendo ocorrer aumento das velocidades nas outras artérias intracranianas, devido à presença de circulação colateral pelo polígono de Willis. Em pacientes com AVC em fase aguda, a sensibilidade e a especificidade do DTC são superiores a 90%. Na oclusão arterial completa, não são evidenciados sinais de fluxo, sendo particularmente verdadeiros na oclusão crônica, principalmente na carótida proximal. Na oclusão aguda por êmbolo ou trombose *in situ*, a presença de fluxo residual pode existir, evidenciado ao DTC com uma variedade de curvas espectrais. Foi desenvolvido um sistema de gradação, TIBI (*trombolysis in brain ischemia*), com o objetivo de avaliar o fluxo residual e acompanhar a dissolução do trombo durante a trombólise em tempo real.

Alguns estudos sugerem que o ultrassom potencialize a trombólise e aumente o efeito lítico do rtPA, particularmente se usado em baixa frequência. O estudo CLOTBUST mostrou que a monitoração contínua com o DTC, iniciada até 3 horas dos sintomas do AVCI, resultou em recanalização completa em 38% *versus* 13% no grupo controle, com taxas de hemorragia intracerebral similares.

Forame oval patente

Forame oval patente é encontrado em um percentual elevado de pacientes com AVC isquêmico de causa indeterminada, principalmente em pacientes jovens. O DTC é um dos melhores métodos para a detecção dessa condição, com especificidade e sensibilidade acima de 90%. Na verdade, o DTC faz o diagnóstico de “shunt” direito-esquerdo, que, em mais de 95% dos casos, é secundário à forame oval patente. O teste diagnóstico consiste em injeção intravenosa de 9 ml de solução fisiológica a 0,9% misturada com 1 ml de ar ou injeção de ecocontraste, durante a qual a artéria cerebral média é insonada (uni ou bilateralmente). O teste é feito, inicialmente, com o paciente em repouso e, depois, com realização da manobra de Valsalva. Nos pacientes com forame oval patente, alguns segundos após a injeção, são observados sinais curtos de alta tonalidade (*high intensity transiente signs* – HITS) na artéria cerebral média. A presença de “shunt” extracardíaco (intrapulmonar) é responsável por resultados falsos positivos.

Síndrome do roubo da artéria subclávia

Na presença de estenose do segmento inicial da artéria subclávia esquerda ou da artéria inominada direita, o aumento de fluxo sanguíneo para o membro superior recruta sangue do sistema vertebrobasilar. Assim, do lado acometido, o fluxo da artéria vertebral pode ser retrógrado, enquanto do lado oposto está normal. Entretanto, na maioria dos casos, o roubo da subclávia é assintomático.

Reatividade vasomotora e autorregulação cerebral

A autorregulação cerebral é a capacidade de manutenção do fluxo sanguíneo cerebral apesar de

alterações na pressão de perfusão cerebral. Já a reatividade vasomotora é definida como a resposta dos vasos cerebrais às alterações na pressão parcial de gás carbônico (PCO₂) e oxigênio (PO₂). Um dos testes utilizados para mensurar a autorregulação cerebral é o teste da resposta hiperêmica transitória. Esse teste é baseado na vasodilatação compensatória das arteríolas, que ocorre após compressão por curto período, geralmente 10 segundos, da carótida comum.

Vários testes foram introduzidos para avaliar a reatividade vasomotora, incluindo a reatividade ao CO₂, teste com acetazolamida e teste da apneia (*breath-holding index* – BHI). Este último parece ser o método mais simples de avaliar a reatividade vasomotora quando o paciente é capaz de prender a respiração por 30 segundos. O BHI é calculado pela seguinte fórmula:

$$BHI = \frac{\text{Velocidade média final} - \text{velocidade média inicial}}{\text{velocidade média inicial}} \times 100 / \text{tempo em segundos de apneia}$$

O paciente deve ser capaz de realizar apneia por, pelo menos, 24 segundos, preferencialmente 30. Valores menores que 0,69 aumentam o risco de AVC em pacientes que apresentam estenose grave ou oclusão sintomática de artéria carótida interna.

Aferição da pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral

O aumento da pressão intracraniana (PIC) causa variação na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, que se traduz na alteração da forma da curva observada no DTC. As diferenças nas formas das curvas podem ser quantificadas por meio do IP e do IR. À medida que a PIC aumenta, a velocidade diastólica final diminui, a curva fica mais espiculada e o valor do IP aumenta. Embora o IP tenha sido correlacionado com a PIC, a sensibilidade do exame é baixa. Outros estudos investigam a relação da pressão de perfusão cerebral com a velocidade de fluxo, e resultados satisfatórios vêm sendo mostrados.

Morte encefálica

O diagnóstico de morte encefálica é clínico. Entretanto, em alguns países, dentre os quais o Brasil, é exigida comprovação do diagnóstico por exames complementares.

Como mencionado anteriormente, o aumento progressivo da PIC leva à diminuição da velocidade diastólica final até o seu desaparecimento, quando a PIC se iguala à mesma (Figura 29.12 A a C). Um aumento ainda maior da PIC acarreta inversão da velocidade diastólica final, causando fluxo anterógrado na sístole e retrógrado na diástole (fluxo alternante) (Figura 29.12 D). Com a evolução do quadro, apenas picos curtos durante o início da sístole podem ser detectados (Figura 29.12 E). Mais adiante, nenhum sinal é mais revelado pelo DTC. Acredita-se que até a etapa em que o fluxo diastólico seja igual a zero, a correção imediata da PIC possa restaurar o fluxo sanguíneo cerebral. Já o fluxo alternante, o pico sistólico curto e a ausência de fluxo confirmam o diagnóstico de parada circulatória cerebral e são compatíveis com o diagnóstico clínico de morte encefálica. Se nenhum sinal é detectado (ausência de fluxo), o exame só pode ser valorizado num paciente que foi previamente examinado pelo método e que apresentava janela satisfatória. Em um paciente no qual o DTC não foi realizado antes, o diagnóstico de parada cerebral não pode ser confirmado pela ausência de sinal, pois uma janela inadequada poderia ser responsável por esse achado. Se fluxo não for encontrado na topografia da artéria cerebral média bilateralmente e o exame pelas janelas orbitárias e suboccipital mostrar fluxo alternante ou pico sistólico curto, poderá ser confirmada parada circulatória cerebral. Deve-se manter uma pressão arterial satisfatória (maior do que 90 mmHg) durante o exame. Pelos critérios da Federação Mundial de Neurologia, para o diagnóstico de parada circulatória cerebral, o exame deve

ser feito bilateralmente e na circulação anterior e posterior, por meio do estudo das artérias vertebrais, cerebrais médias e carótidas internas. Na experiência dos autores, pacientes com o diagnóstico clínico de morte encefálica podem apresentar fluxo com diástole no sifão carotídeo (em alguns desses pacientes examinados pelos autores, o diagnóstico de morte encefálica foi confirmado por eletroencefalograma). Uma possível explicação seria a saída de sangue do sifão carotídeo pela artéria oftálmica, sem a irrigação do cérebro. Outra hipótese seria a parada circulatória em um nível mais alto do que o sifão carotídeo.

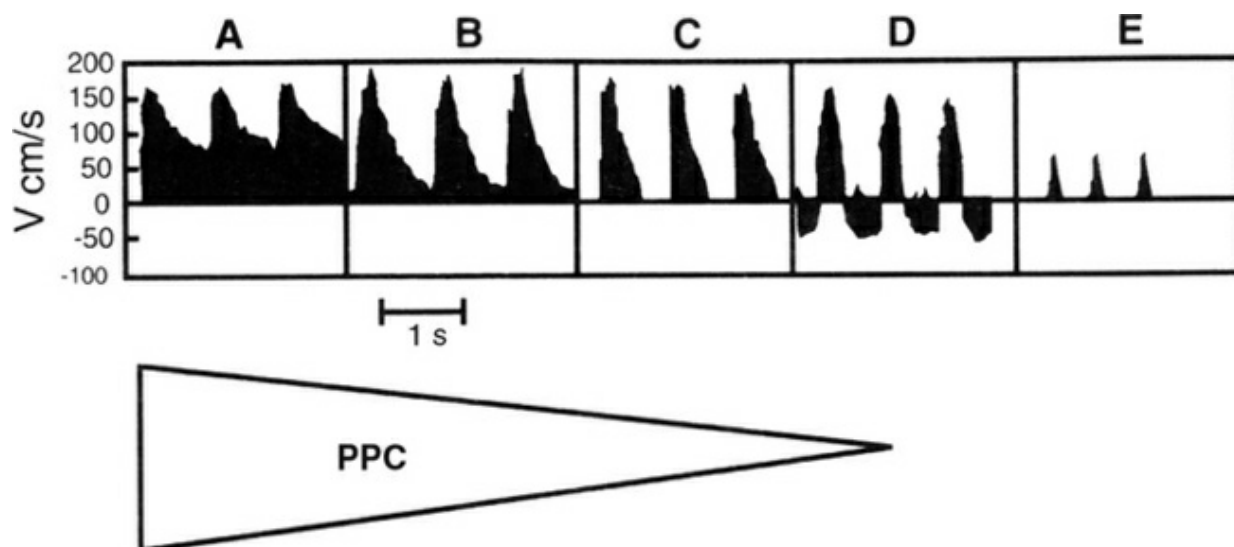


FIGURA 29.12 Alterações na curva de velocidade de fluxo causadas pelo aumento da pressão intracraniana e consequente diminuição da pressão de perfusão cerebral. A: curva normal, B: diminuição da velocidade diastólica final, C: pico sistólico sem diástole, D: fluxo alternante, E: picos sistólicos curtos, PPC: pressão de perfusão cerebral. Adaptado de Wijdicks EFM. The clinical practice of critical care neurology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 112.

Apesar dessas questões, o DTC é um dos melhores exames para a confirmação do diagnóstico clínico de morte encefálica: é rápido, não invasivo, pode ser levado à beira do leito e possui especificidade superior a 98% (são raríssimos os casos de exames falsos positivos). Com exceção do eletroencefalograma, os outros exames são pouco realizados na prática por dificuldades técnicas. Para a realização de alguns métodos, o paciente precisa ser transportado, não raramente ocorrendo parada circulatória durante o transporte. O eletroencefalograma pode mostrar atividade elétrica em um percentual razoável de pacientes em morte encefálica e, nesses pacientes, o DTC pode mostrar parada circulatória cerebral. Entretanto, o DTC também tem as suas limitações: assim como todo método de fluxo, aberturas na calota craniana podem diminuir a PIC e permitir a perfusão de áreas necróticas do cérebro. Outra desvantagem é que, em percentual pequeno de pacientes, a ausência de sinal não permite confirmar o diagnóstico.

Anemia falciforme

Crianças com anemia falciforme têm risco alto de AVC, e cerca de 11% delas têm um evento cerebrovascular isquêmico antes dos 20 anos. O estudo STOP mostrou que crianças com velocidade máxima acima de 200 cm/s, na artéria cerebral média ou carótida interna, têm indicação de transfusão profilática para evitar AVCI ou AVC hemorrágico. Diretrizes internacionais recomendam que crianças de

2 a 16 anos, com anemia falciforme e sem história de AVC, façam exames de rotina de DTC para identificar aquelas de alto risco e iniciar transfusão profilática.

REFERÊNCIAS

Aaslid, R, Markwalder, TM, Nornes, H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982; 57:769–774.

Adams, RJ, McKie, VC, Hsu, L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998; 339:5–11.

Alexandrov, AV, Molina, CA, Grotta, JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2004; 351:2170–2178.

Babikian VL, WL Transcranial Doppler Ultrasonography. 2nd ed., Boston: Butter-Heinemann; 1999.

Bastianello, S, Pieranlini, A, Colonnese, C, et al. Hyperdense middle cerebral artery CT sign. *Neuroradiology.* 1991; 33:201–207.

Bellner, J, Romner, B, Reinstrup, P, Kristiansson, KA, Ryding, E, Brandt, L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol.* 2004; 62:45–51. [discussion].

Bryan, RN, Levy, LM, Whitlow, WD, et al. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR.* 1991; 12:611–620.

Chalela, JA, Alsop, DC, Gonzalez-Atavales, JB, Maldjian, JA, Kasner, SE, Detre, JA. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke.* 2000; 31:680–687.

De Freitas, GR, Andre, C. Routine insonation of the transorbital window for confirming brain death: a double-edged sword. *Arch Neurol.* 2003; 60:1169.

De Freitas, GR. Doppler transcraniano. In: André C, de Freitas GR, eds. *Terapia intensiva em neurologia e neurocirurgia: métodos de monitorização e situações especiais.* Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

Demchuk, AM, Burgin, WS, Christou, I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2001; 32:89–93.

Ducrocq, X, Hassler, W, Moritake, K, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 1998; 159:145–150.

Eastwood, JD, Lev, MH, Azhari, T, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology.* 2002; 222:227–236.

Garami, Z, Alexandrov, AV. Neurosonology. *Neurol Clin*. 2009; 27:89–108. [viii.].

Giller, CA. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)*. 1991; 108:7–14.

Grosset, DG, Straiton, J, du Trevou, M, Bullock, R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke*. 1992; 23:674–679.

Hennerici, M, Klemm, C, Rautenberg, W. The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits. *Neurology*. 1988; 38:669–673.

Pexmana, J. H. Warwick, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR*. 2001.

Jauss, M, Zanette, E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10:490–496.

Klingelhofer, J, Dander, D, Holzgraefe, M, Bischoff, C, Conrad, B. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. *J Neurosurg*. 1991; 75:752–758.

Lindegaard, KF, Bakke, SJ, Sorteberg, W, Nakstad, P, Nornes, H. A non-invasive Doppler ultrasound method for the evaluation of patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol Suppl*. 1986; 369:96–98.

Lindegaard, KF, Nornes, H, Bakke, SJ, Sorteberg, W, Nakstad, P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1988; 42:81–84.

Markus, HS, Harrison, MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992; 23:668–673.

Ostergaard, L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 22:710–717.

Peckman, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR*. 2001.

Provenzale, JM, Jahan, R, Naidich, TP, Fox, AJ. Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. *Radiology*. 2003; 229:347–359.

Rasulo, FA, De Peri, E, Lavinio, A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2008; 42:167–173.

Rowley, HA. The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22:599–601.

Schaefer, PW, Grant, PE, Gonzalez, RG. Diffusion weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000; 217:331–345.

- Schmidt, EA, Czosnyka, M, Gooskens, I, et al. Preliminary experience of the estimation of cerebral perfusion pressure using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70:198–204.
- Sloan, MA, Alexandrov, AV, Tegeler, CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 62:1468–1481.
- Srinivasan, A, Goyal, M, Azri, FA, Lum, C. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics*. 26(suppl 1), 2006.
- Sviri, GE, Ghodke, B, Britz, GW, et al. Transcranial Doppler grading criteria for basilar artery vasospasm. *Neurosurgery*. 2006; 59:360–366. [discussion -6.].
- Thomas, DL. Arterial spin labeling in small animals: methods and applications to experimental cerebral ischemia. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 22:741–744.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333:1581–1587.
- Tomandl, BF, Klotz, E, Handschu, R, et al. Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *RadioGraphics*. 2003; 23:565–592.
- Tomura, N, Uemura, K, Inugami, A, et al. Early CT findings in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology*. 1988; 168:463–467.
- Truwit, CL, Barkovich, AJ, Gean, A, et al. Loss of the insular ribbon: another CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology*. 1990; 176:801–806.
- Vernieri, F, Pasqualetti, P, Matteis, M, et al. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke*. 2001; 32:1552–1558.
- Vora, YY, Suarez-Almazor, M, Steinke, DE, Martin, ML, Findlay, JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999; 44:1237–1247. [discussion 47-8.].
- Webster, MW, Makaroun, MS, Steed, DL, Smith, HA, Johnson, DW, Yonas, H. Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg*. 1995; 21:338–344. [discussion 44-5.].
- Weir, B, Grace, M, Hansen, J, Rothberg, C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*. 1978; 48:173–178.
- Yamakami, I, Isobe, K, Yamaura, A, Nakamura, T, Makino, H. Vasospasm and regional cerebral blood flow (rCBF) in patients with ruptured intracranial aneurysm: serial rCBF studies with the xenon-133 inhalation method. *Neurosurgery*. 1983; 13:394–401.

CAPÍTULO 30

Organização do Atendimento Integrado ao Paciente com AVC

Carla Heloisa Cabral Moro e Maurício Friedrich

Mesmo conhecedor do impacto do acidente vascular cerebral (AVC) sobre as populações, tanto do ponto de vista de mortalidade como de incapacidade, pouca atenção vinha sendo dada à organização do atendimento à patologia. No Reino Unido, até a publicação da King's Fund Consensus Conference, em 1988, não existia uma política de atendimento a estes pacientes. Este documento revelou as muitas deficiências no atendimento ao AVC, tendo concluído que os serviços de atendimento eram danosos e não adequados. A partir de então o AVC passou a fazer parte da agenda de prioridades políticas e é identificado como ponto chave na National Service Framework for Older People in England and Wales (www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/olderPeopleServices) e na Coronary Heart Disease and Stroke Strategy in Scotland (www.scotland.gov.uk/library5/helath/chds).

Em muitos outros países ocorreram também maior atenção e preocupação com relação ao impacto do AVC, sendo que nos últimos anos observamos um aumento significativo de pesquisas que têm por objetivo determinar caminhos com boa relação de custo-efetividade para o cuidado ao paciente com AVC, assim como a preocupação dos gestores em organizarem este atendimento.

O principal objetivo destes serviços de atendimento ao AVC é oferecer ao paciente e seus familiares o atendimento mais eficiente, eficaz e humano. Uma organização nas etapas do atendimento é seguramente o fator determinante na efetividade.

Neste capítulo não discorreremos sobre a prevenção primária, mas devemos ressaltar a importância de integrar esta etapa ao serviço, pois é potencialmente o método mais efetivo para redução de morte e incapacidade relacionadas com o AVC, ao menos a longo prazo. A prevenção primária do AVC tem tanto em comum com a prevenção de outras doenças vasculares, que faz mais sentido associá-las aos serviços de prevenção, já que as ações estão mais ligadas a política e mudanças sociais, como educação e cultura.

Importante também é ter em mente que experiências de outros serviços muitas vezes não são implantáveis em determinados locais. A organização no Reino Unido tem características diferentes da Alemanha e, no Brasil, devido às grandes diferenças de recursos econômicos e culturais, faz que cada região encontre o caminho mais factível e efetivo de fazê-lo, mas sempre tendo como base ações que já se revelaram efetivas.

Este capítulo tratará da organização de serviços de atendimento ao AVC e ataque isquêmico transitório (AIT), com enfoque nas fases pré-hospitalar e hospitalar. Sugeriremos um guia com os princípios gerais a serem utilizados pelo neurologista, médicos da rede pública e gestores no planejamento de um atendimento integrado ao AVC, com base na literatura, com alguns exemplos de perfis de organização nos quais os autores têm experiência.

Segundo as recomendações da American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems, um sistema integrado e organizado para o atendimento do AVC deve consistir em:

1. Programa de prevenção primária.

2. Educação da comunidade sobre fatores de risco, sinais e sintomas e conduta frente a eles.
3. Notificação com resposta de emergência do serviço de ambulância (resgate).
4. Tratamento da fase aguda por meio de protocolos preestabelecidos na literatura, tanto no departamento de emergência, como na unidade de terapia intensiva (UTI) e unidades de AVC (U-AVC).
5. Tratamento da fase subaguda em U-AVC, com enfoque na definição etiológica, prevenção secundária e reabilitação.
6. Acompanhamento ambulatorial e reabilitação.

O custo inicial talvez seja um obstáculo para a implementação de um serviço integrado, porém este tipo de abordagem facilita a aplicação de terapias (p. ex.: trombólise, U-AVC) associadas a impacto positivo na saúde pública. Porém vale ressaltar que muitas melhorias para a agilidade no atendimento são puramente administrativas e burocráticas, não requerendo investimento financeiro extra.

A aplicabilidade do serviço integrado está diretamente ligada à comunicação entre os serviços de ambulância (resgate) e os de emergência hospitalares. Protocolos claros para o transporte, detecção de possível vítima de AVC e manejo do paciente na ambulância devem ser definidos, assim como o atendimento hospitalar.

Muitos serviços de ambulância já estão treinados para o atendimento do paciente politraumatizado com ótimos resultados, mas existem significativas diferenças entre o atendimento do paciente politraumatizado e a vítima de AVC.

PRÉ-HOSPITALAR

A filosofia de que *time is brain* (tempo é cérebro) é atualmente considerada tão importante quando a *golden hour* (hora de ouro) para trauma ou a desfibrilação em locais públicos para as vítimas de parada cardiorrespiratória.

Para que o atendimento ao AVC seja factível deve-se criar uma cadeia de sobrevivência com participação direta dos serviços de emergência pré-hospitais, que inclui:

1. **Deteção:** rápida detecção dos sinais e sintomas realizada pela equipe da ambulância, bem como testemunhas do evento, existindo, assim, a necessidade de educação da população, como foi realizado para o infarto agudo do miocárdio.
2. **Reação:** a população (testemunha) deve estar ciente da importância do serviço de emergência pré-hospitalar a ser acionado na suspeita de AVC, ou seja, reconhecer o AVC como uma emergência.
3. **Resposta:** o serviço de ambulância deve dar preferência ao atendimento, e a equipe da ambulância deve estar preparada para reconhecer e manejar vítimas de AVC por meio de protocolos preestabelecidos, dando máxima agilidade no atendimento se o ictus foi há menos de 6 horas.
4. **Encaminhamento:** estes pacientes devem ser triados para hospitais preestabelecidos, com condições de atendimento de emergência, com acesso a neurologista, tomografia computadorizada (TC) de crânio, terapia trombolítica etc.

Uma das principais barreiras ao atendimento pré-hospitalar é a falta de conhecimento por parte da comunidade dos sinais e sintomas do AVC e da necessidade do atendimento médico de emergência, como já ocorre com a doença coronariana. Estudo australiano revelou que somente 22% dos indivíduos que acionaram o serviço de emergência pré-hospitalar haviam suspeitado de que os sinais e sintomas eram de AVC e acionaram o serviço em menos de 1 hora, e que somente 3% dos pacientes reconheciam os sintomas como de AVC e tinham iniciativa de chamar o serviço de emergência pré-hospitalar.

Com esta informação fica evidente a necessidade de educação da população, principalmente a portadora de fatores de risco para doença cerebrovascular e seus familiares.

O transporte dos pacientes com AVC pelo serviço de ambulância no lugar de veículo privado está

associado a maior rapidez no acesso ao departamento de emergência hospitalar, menor tempo para o paciente ser submetido a TC de crânio e ser avaliado por médicos especialistas em AVC.

Em estudo realizado por Kothari *et al.* observou-se que o diagnóstico de AVC ou AIT realizado por paramédicos foi correto em 72% dos casos. Interessantemente, neste mesmo estudo notou-se que o tempo para avaliação do paciente no departamento de emergência e realização da TC de crânio foi menor quando os pacientes haviam sido levados ao hospital por suporte avançado de vida (ALS) em comparação com o suporte básico de vida (BLS).

A experiência da cidade de Joinville (SC), em levantamento realizado no ano de 2008 com pacientes submetidos à terapia trombolítica, detectou um tempo porta-tomografia de 26,22 minutos para pacientes conduzidos pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) contra 44,61 minutos para aqueles conduzidos ao hospital por outros serviços de emergência ou familiares. O tempo porta-avaliação pelo neurologista foi de 11 minutos para os pacientes conduzidos pelo SAMU contra 32,79 minutos, e o índice de trombólise foi de 19,6% nos pacientes conduzidos pelo SAMU contra 4% nos conduzidos ao hospital por outros serviços de emergência ou familiares.

Os paramédicos são capazes de suspeitar de AVC pela história, mas não são familiarizados com o exame neurológico. Assim foram criadas escalas pré-hospitalares para avaliação de AVC, que são uma simplificação da National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

A primeira foi a Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPPS), que avalia três itens: assimetria facial, força nos braços e linguagem. Qualquer anormalidade nestes itens leva à suspeita de AVC.

Outra escala utilizada é a Los Angeles Prehospital Stroke Screen, que avalia assimetria facial, força nos braços e aperto da mão.

Outras escalas utilizadas tanto para treinamento da equipe da ambulância como da população são a Face Arm Speech Test (FAST) e a Melbourne Ambulance Stroke Screen (MASS), com sensibilidade excedendo 90%.

Em estudo realizado no departamento de bombeiros de São Francisco, Califórnia, os paramédicos identificaram corretamente 61% das vítimas antes de receberem qualquer treinamento específico. Após 4 horas de treinamento em AVC e instruções de como aplicar a NIHSS modificada, identificaram corretamente 91% das vítimas.

A experiência em Joinville com a equipe do SAMU no ano de 2008 revelou uma especificidade de 93% para uma versão adaptada ao português da CPPS após treinamento de 90 minutos sobre o atendimento pré-hospitalar ao AVC e aplicação da escala.

Tendo em mente o conceito de que AVC é emergência médica, a equipe de ambulância pode oferecer cuidados mais rápidos às vítimas por dois motivos: pronto atendimento, não se perdendo tempo em contato com o médico da vítima ou em levá-la a hospital não preparado para o atendimento, e por iniciar medidas na ambulância, adotando condutas para evitar a progressão da lesão.

É importante o conhecimento, pela equipe da ambulância e pelo departamento de emergência, da possibilidade de flutuação dos sintomas e que uma recuperação parcial ou total dos déficits pode ocorrer. Assim, pacientes com AIT devem ser avaliados e receber atendimento emergencial e especializado.

Sabe-se que 15% a 30% dos pacientes com AVC isquêmico (AVCI) têm história prévia de AIT. Um recente estudo que avaliou 2.416 pacientes que foram acometidos por AVC mostrou que em 15% a 26% deles o evento foi precedido por um ou mais AITs. Estes AITs duraram em média 30 minutos, sendo que 17% ocorreram no dia do AVC, 9% no dia anterior e 43% nos 7 dias anteriores. Estes dados justificam a abordagem destes casos como emergência com internação e pronta investigação etiológica.

Segundo as diretrizes da European Stroke Organization (ESO), recomendam-se como classe II, nível B o contato imediato com serviço de emergência pré-hospitalar e prioridade no transporte com

contato com o hospital de destino, e classe III nível B para que a vítima seja transportada para o hospital mais próximo com atendimento ao AVC emergencial.

No Anexo 1 sugere-se uma adaptação da escala de Cincinnati que vem sendo utilizada em Joinville.

Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)					
(Escala Pré-Hospitalar de AVC)					
Equipe de Ambulância					
Data: / /			Horário: / h		
Nome da Vítima					
Idade					
Hora do Ilcto	/ h	Confirmada	☐	Provável	☐
Nome da Testemunha					
HGT: mg/dl	PA: mmHg	Sat O2 %			
Uso de Anticoagulante	Sim ☐	Não	☐		
Exame Físico: (CPSS)					
ASSIMETRIA FACIAL (O paciente deve mostrar os dentes ou sorrir)	☐	NORMAL	Os dois lados da face movimentam-se simetricamente.		
	☐	ANORMAL	Um dos lados da face não se movimenta tão bem como o outro.		
QUEDA DE BRAÇO (Com os olhos fechados o paciente deve estender os braços por 10 segundo)	☐	NORMAL	Os dois braços se mantêm simétricos.		
	☐	ANORMAL	Um braço apresenta queda ou não se move.		
FALA (O paciente deve repetir a frase: "O céu é azul em Joinville")	☐	NORMAL	O paciente repete corretamente.		
	☐	ANORMAL	O paciente murmura palavras, repete outras palavras ou é incapaz de falar.		
Pelo menos 1 item anormal	Não ☐	➔ Suspeita de AVC ↓ Contato Hospital			
	Sim ☐				
Hospital					
Hora do Contato		/			
Hora da Chegada		/			
Tratamento (checar)					
• Cabeceira a 0° _____ (exceto se vômitos) • Acesso venoso SF 0,9% _____ • O2 nasal 2 l/min. Se Sat O2 $\geq$ 92% _____					
Escala aplicada por:			Paciente recebido por:		
Nome: _____			Nome: _____		
Função: _____			Função: _____		

HOSPITALAR

Segundo as diretrizes da European Stroke Initiative (EUSI), os objetivos do manejo do AVC na fase aguda são: minimizar a extensão do tecido cerebral com lesão irreversível, reduzir a incapacidade e prevenir a recorrência. Para que estes objetivos sejam atingidos devemos:

1. Manejar fatores que têm influência no prognóstico funcional, como níveis pressóricos, temperatura corporal e níveis glicêmicos, o que chamamos de neuroproteção.
2. Realizar procedimentos diagnósticos para a confirmação e classificação etiológica do AVC.

3. Tratamento específico de acordo com a patogenia, como, por exemplo: se oclusão, pensar em terapia trombolítica.
4. Prevenir e tratar as complicações da imobilidade, como: broncoaspiração, infecções, úlceras de pressão, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, entre outras.
5. Abordagem interdisciplinar, incluindo protocolos, times e U-AVC.
6. Instituir a prevenção secundária para reduzir a recorrência.
7. Reabilitação precoce.

Acima de 25% dos pacientes com AVC apresentam deterioração neurológica significativa nas primeiras 72 horas após a admissão hospitalar, sendo a maioria nas primeiras 24 horas, e muito desta progressão está associada à instabilidade fisiológica.

Outro dado importante está no fato de que o tratamento efetivo na fase aguda está relacionado com redução de custo ao longo do tempo.

Elemento fundamental no tratamento do AVC agudo é a prevenção de complicações secundárias. Prevenção efetiva e manejo de aspiração, insuficiência respiratória, convulsões, arritmia cardíaca e níveis pressóricos resultam em redução da morbimortalidade.

Assim, o cuidado básico com estes pacientes incluiria monitoração contínua, detecção precoce da progressão do AVC, utilizando, por exemplo, a aplicação da NIHSS e tomando medidas para preservar a oxigenação e perfusão cerebral.

Para que tudo que foi exposto seja realizado a contento é de extrema importância que o departamento de emergência que recebe estes pacientes possua protocolos escritos com as orientações para o atendimento e que tenha uma equipe definida e treinada, o chamado “time de AVC”, que deve ser acionado no momento do contato do serviço de emergência pré-hospitalar com o hospital de destino.

Este serviço de emergência também deve estar estruturado fisicamente para este atendimento, com acesso fácil ao serviço de imagem, laboratório, banco de sangue e unidade de terapia intensiva.

Uma vez detectado o centro de referência para o atendimento da fase aguda, este pode, além de prestar este atendimento, estar ligado a uma rede de telemedicina.

Atendimento do AVC por telemedicina é uma abordagem promissora, já definida como efetiva na Alemanha e nos Estados Unidos. Em nosso país de dimensões continentais, dificuldade de formação de centro de atendimento de fase aguda e pouca disponibilidade de neurologistas pode ser uma das soluções encontradas. É recomendada pela ESO como classe II, nível B.

Os tipos de serviço de atendimento de AVC oferecidos tradicionalmente pelos hospitais variam de um lugar para outro, refletindo características e experiências locais. Porém as evidências revelam que estes serviços devem compor-se de U-AVC, que consiste em uma forma coordenada interdisciplinar, especializada no atendimento aos pacientes vitimados por doença cerebrovascular.

A evidência desta afirmação vem de revisões sistemáticas de estudos clínicos comparando o atendimento nestas unidades em relação ao atendimento em enfermaria comum.

Apesar destas evidências incontestáveis, a maioria dos pacientes acometidos por AVC na Europa é atendida em unidades de clínica médica, geriátricas ou de neurologia, sem equipe especializada, e somente 14% recebem cuidados em U-AVC.

Entre as recomendações do EUSI está que pacientes com AVC devem ser atendidos em U-AVC. Vítimas suspeitas devem ser encaminhadas em caráter de emergência para o serviço mais próximo com condições para o atendimento da patologia e, depois, ser transferidas para U-AVC ou serviços com “times de AVC”.

Porque a U-AVC é aplicável para todos pacientes, o impacto no prognóstico é consideravelmente maior do que a terapia trombolítica, devendo ser esta a intervenção priorizada.

O importante é termos em mente que mais do que alta tecnologia, o que se necessita para a criação

destas unidades é a implantação de uma abordagem sistemática do cuidado.

Entre os modelos de unidades de AVC existentes temos:

1. **U-AVC aguda:** geralmente associada a serviços neurointervencionistas. Admite na fase aguda, com internação média de 5 dias, possibilitando o controle mais rigoroso das variáveis fisiológicas e mobilização precoce. Este modelo é o utilizado na Alemanha e em alguns centros nos Estados Unidos;
2. **U-AVC (*comprehensive*):** provavelmente o modelo de maior sucesso já implantado, admite na fase aguda, possuindo também um enfoque reabilitador, com internação média de 14 dias. É o modelo adotado pela Noruega e Suécia e incluído na revisão sistemática que mostrou benefício das unidades de AVC (Stroke Unit Trialists' Collaboration). Este atendimento enfoca a fase aguda associada à reabilitação e promove continuidade no cuidado;
3. **Unidade de AVC reabilitadora:** também chamada de unidade de reabilitação, admite após a fase aguda, com internação prolongada por semanas a meses.

Equipes volantes de AVC (*stroke teams*) constituem uma opção em hospitais sem possibilidade de dispor de uma área restrita para o tratamento do AVC, pois melhoram o processo do cuidado, mas não têm um impacto importante no prognóstico como as U-AVCs. Provavelmente o grande benefício de uma unidade com área restrita ao atendimento seja a equipe de enfermagem treinada, focada no atendimento à patologia e envolvida com o processo da reabilitação.

Os resultados positivos descritos a seguir referem-se principalmente às U-AVC (*comprehensive*). Porém, estudo recente do Reino Unido demonstrou que as unidades agudas também estão associadas a um aumento de 11% na redução do risco relativo de óbito.

Estudos preliminares também têm demonstrado que monitoração contínua em U-AVC aguda é mais benéfica na redução das taxas de mortalidade em comparação com a monitoração periódica dos sinais vitais.

As recomendações propostas a seguir estão fundamentadas essencialmente no trabalho do Stroke Unit Trialists' Collaboration. Esse estudo demonstrou que os pacientes que receberam atendimento nas unidades de AVC apresentaram maior chance de sobreviver, retornar ao seu domicílio e obter maior índice de independência para as atividades da vida diária. A redução dos índices de mortalidade foi observada principalmente após a primeira e até a terceira semana após o ictus, denotando redução nos índices das complicações da imobilidade (trombose venosa profunda, pneumonia aspirativa, infecção do trato urinário, entre outras). O estudo revelou uma redução relativa de 18% na mortalidade, 29% na dependência e 25% na necessidade de institucionalização se tratados em U-AVC quando em comparação com enfermaria comum (nível de evidência I). As mudanças absolutas indicaram 3% de redução em todas as causas de óbito – número necessário para tratar (NNT) de 25 –, 2% de redução na necessidade de institucionalização e 5% de aumento no número de sobreviventes independentes (NNT = 16). Todos os pacientes com AVC beneficiaram-se do tratamento e da reabilitação em U-AVC: homens, mulheres, jovens, idosos, AVCs leves, moderados ou graves.

É importante salientar que o aumento do número de sobreviventes não trouxe elevação nos índices de pacientes que necessitaram de institucionalização permanente ou foram liberados aos seus domicílios dependentes; ao contrário, esses índices também foram reduzidos nos pacientes tratados nas U-AVCs.

Por que o atendimento em U-AVC é melhor?

A resposta deve-se a um melhor controle dos níveis pressóricos, glicêmicos e da temperatura corpórea; reabilitação precoce; melhora da acurácia diagnóstica; padronização do atendimento e equipe interdisciplinar especializada.

Alguns países já estão bem avançados no atendimento do AVC ou vêm desenvolvendo projetos nacionais. O Reino Unido atingiu o maior progresso no atendimento do AVC e tem por objetivo reduzir as mortes por esta causa em indivíduos com menos de 75 anos para 40%. Entretanto não existe uma

opinião uniforme quanto em que consistiria uma U-AVC.

Na Noruega, as autoridades de saúde têm recomendado que todos os hospitais que atendem AVC na fase aguda devam dispor de U-AVC. O modelo norueguês recomendado está localizado no Hospital Universitário de Trondheim. Este modelo foi analisado em estudos randomizados e controlados e demonstrou importantes benefícios. Neste serviço existe uma enfermeira que supervisiona o atendimento de cinco a seis pacientes, com treinamento no atendimento da fase aguda do AVC e reabilitação. De acordo com o registro nacional de AVC, o RIKS-Stroke, na Suécia, 70% dos pacientes tiveram acesso a atendimento em U-AVC no anos de 2000. Este registro revelou que o prognóstico do AVC melhorou no final da década de 1990.

Na Alemanha existem 120 U-AVCs certificadas pela German Society of Neurology (DGN). Esta sociedade tem favorecido uma abordagem mais intensiva nestas unidades, com foco na monitoração e hospitalização curta de 3 a 5 dias. Como não existe evidência científica desta abordagem, a DGN atualmente sugere dois níveis: unidades intensivas e reabilitadoras.

Na Áustria foi desenvolvido um projeto para cobrir todo o país no atendimento do AVC agudo, em que 70% de todos os pacientes são admitidos em U-AVC em 24 horas.

No Brasil temos um estudo randomizado controlado que inclui pacientes até o sétimo dia do ictu, no qual se comparou a morbimortalidade na U-AVC do Hospital Municipal São José de Joinville com uma enfermaria geral convencional no mesmo hospital, onde o tratamento oferecido era idêntico, exceto pela rotina interdisciplinar da U-AVC. Os resultados revelaram uma redução na letalidade em 10 dias após o ictu, que se manteve até no sexto mês de seguimento, e uma maior taxa de sobreviventes independentes para as atividades da vida diária.

Tanto a primeira como a segunda Declaração de Helsingborg recomendam que todos os pacientes com AVC devam ter acesso a atendimento especializado em U-AVC.

A ESO recomenda o mesmo, mas levantamento realizado pelo EUSI revelou que somente um em sete pacientes com AVC é atendido em U-AVC e que somente uma minoria dos hospitais europeus possuía um nível adequado ao atendimento à vítima de AVC, existindo grandes disparidades entre os países. De acordo com o levantamento, somente Finlândia, Suécia, Holanda e Luxemburgo preenchem os critérios de atendimento adequado. A segunda Declaração de Helsingborg listou os critérios mínimos necessários em uma U-AVC, entendendo que não será possível preenchê-los em todos os países membros da União Europeia por questões econômicas.

Discorreremos a seguir sobre as recomendações para as U-AVCs com base no Stroke Unit Trialists' Collaboration.

Todos os pacientes com AVC devem ser atendidos na U-AVC, independentemente de idade, sexo ou estado funcional, inclusive aqueles com ataque isquêmico transitório, o que constitui recomendação classe I, nível A, pela ESO.

Entre os objetivos está o uso coordenado de procedimentos médicos, de reabilitação, educacionais e sociais para levar o indivíduo ao melhor nível funcional possível. Tratamento médico deve ser eficaz na fase aguda, que requer um diagnóstico preciso e cuidados ótimos para reduzir a reincidência (prevenção secundária) e complicações clínicas inerentes à lesão neurológica e da imobilidade

A composição básica, para dez leitos, deve incluir: neurologista especializado em AVC como coordenador, neurologista ou médico com especialização em AVC (1), enfermeiros (7 a 12), fisioterapeutas (2), terapeuta ocupacional (1), fonoaudiólogo (1 com enfoque em disfagia), assistente social (1/2), psicólogo (1/2), nutricionista (1/4).

Outros profissionais que têm papel importante, podendo atuar em interconsulta: internista, cardiologista, cirurgião vascular, neurorradiologista e neurocirurgião.

Entre os métodos diagnósticos, o requerimento mínimo, disponível 24 horas por dia, inclui TC, radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG), exames de laboratório (hemograma com plaquetas,

tempo de ativação da protrombina, eletrólitos, glicemia, gasometria, função renal e hepática), Doppler de carótidas e vertebrais e ecocardiograma transtorácico. Sugere-se, acesso a Doppler transcraniano, ecocardiograma transesofágico, ressonância magnética (RM), angiorressonância e angiografia digital.

A estrutura básica mínima do serviço de emergência onde ocorrerá o primeiro atendimento deve compor-se de sala de emergência com monitoração contínua para manter o paciente enquanto instável e acesso à unidade de terapia intensiva se houver necessidade.

A U-AVC deve localizar-se em uma área física definida, com atendimento específico a pacientes com AVC, permitindo maior envolvimento da equipe de enfermagem e maior especialização de toda a equipe. Além dos profissionais habilitados, faz-se necessária uma adequação do ambiente, que se dará por meio de adaptações específicas às condições dos pacientes. Estas adaptações variam de acordo com a necessidade de cada paciente e podem ser extremamente simples, como travesseiros para melhor posicionamento do paciente no leito, poltronas, adaptações em banheiros entre outras. O ambiente deve propiciar recuperação e aprendizagem. A área física específica possibilita integração da equipe de enfermagem e equipe interdisciplinar, permitindo que condutas terapêuticas, tanto clínicas como de reabilitação, sejam tomadas de comum acordo.

Os pacientes devem ser precocemente encaminhados para a unidade de AVC, permanecendo ali pelo tempo necessário até readquirir condições adequadas para retorno ao domicílio.

As unidades de AVC podem estar subordinadas aos departamentos de neurologia, medicina interna, geriatria ou reabilitação. O fundamental é que haja experiência e envolvimento da equipe com esse tipo de paciente. Porém é importante a participação do neurologista nas unidades que atendam pacientes jovens para melhor eficácia na definição etiológica.

A equipe interdisciplinar deve realizar pelo menos uma reunião formal por semana, com duração de 1 a 3 horas, além de discussões informais diariamente.

Os pacientes (quando possível), seus familiares e cuidadores devem participar ativamente do processo de reabilitação durante a permanência na unidade, recebendo também informações sobre a doença, o tratamento e a prevenção secundária. Sugerem-se a utilização de manuais informativos e a criação de grupos de apoio a pacientes e cuidadores.

O programa de reabilitação deve ser iniciado preferencialmente nas primeiras 24 horas após a admissão. Não existe evidência sobre o benefício de uma técnica de reabilitação comparativamente com outras, devendo a escolha ser individualizada de acordo com a capacitação dos profissionais e as necessidades do paciente. O tempo de reabilitação deve compreender de 1 a 3 horas por dia.

A participação da enfermagem inclui o atendimento às necessidades gerais do paciente, devendo estar envolvida no processo reabilitador, especialmente na manutenção de correta postura e posicionamento, cuidados com alimentação e deglutição, estado de nutrição, continência e integridade cutânea. Aconselha-se a utilização de escores formais de avaliação de risco para escaras de decúbito e aspiração.

A educação e o treinamento dos membros da equipe devem compreender eventos semanais informais de educação e um programa formal de educação de 1 a 6 dias por ano.

Sugere-se a coleta de dados mediante protocolos das diversas especialidades com um instrumento de controle de qualidade.

A seguir falaremos sobre a experiência de Santa Catarina.

EXPERIÊNCIA NA REGIÃO NORTE/NORDESTE DE SANTA CATARINA

Na região norte/nordeste catarinense, após 3 anos de oficinas e estudos, com envolvimento do

Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde Estadual e Municipais, estruturou-se um modelo de atendimento com três níveis de atenção ao AVC, os quais foram designados: Serviço de Referência I, II e III no AVC, além de hospital de retaguarda. Assim, foi planejada uma distribuição dos Serviços de Referência (SR), sendo o objetivo o atendimento ao AVC agudo com o menor tempo resposta utilizando-se o SAMU e o atendimento em U-AVC conforme o modelo descrito anteriormente. No SR I, o atendimento será realizado somente na fase aguda, com orientação de conduta, inclusive terapia trombolítica, via telemedicina, com internação máxima de 24 horas, momento a partir do qual o paciente deve ser transferido para SR II ou III para receber os benefícios da internação em U-AVC. Como já referido, os SR II e III devem dispor de U-AVC, propiciando reabilitação precoce, investigação etiológica e instituição de prevenção secundária e educação. O SR III deverá dispor de serviço de hemodinâmica. Estes SR II e III terão um hospital de retaguarda que receberá os pacientes que necessitam permanecer internados, mas já não têm maiores benefícios da internação na U-AVC. O fluxograma deste atendimento pode ser mais bem avaliado na [Figura 30.1](#).

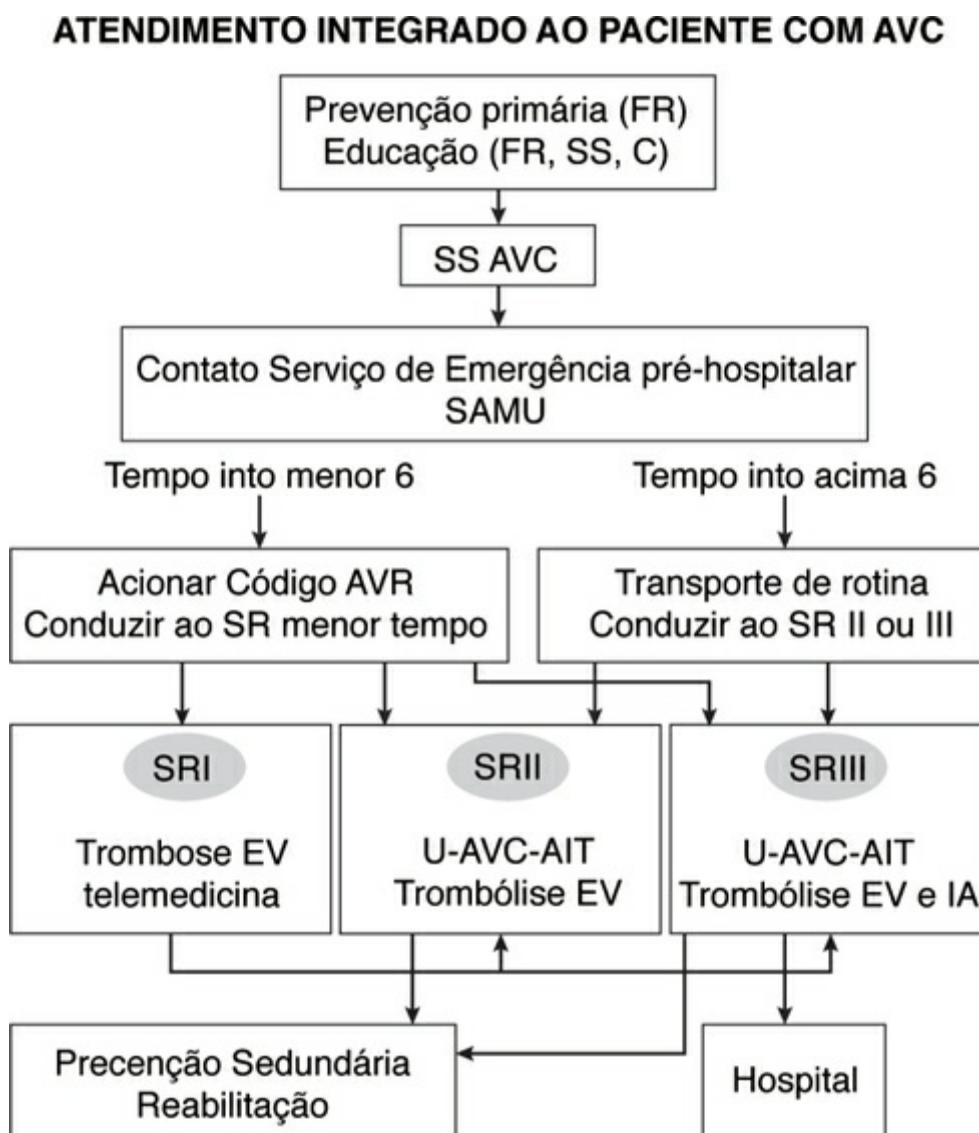


FIGURA 30.1 FR: fatores de risco; SS: sinais e sintomas; C: conduta frente a um evento; SR: serviço de referência em AVC.

UNIDADES VASCULARES

As unidades vasculares são um modelo alternativo de assistência a pacientes com AVC no Brasil. Originalmente criadas em um hospital privado, o Hospital Mãe de Deus em Porto Alegre-RS, e replicada anos após em estrutura pública, o Hospital de Clínicas em Porto Alegre, servem como uma das propostas para modelo de assistência aguda do AVC no Brasil.

As unidades vasculares, sob o aspecto do tratamento emergencial do AVC, seguem um modelo semelhante às unidades de AVC agudo associado a um modelo de times de AVC.

São leitos dedicados ao atendimento de pacientes com AVC, síndromes coronarianas agudas, tromboembolismos pulmonares e síndromes aórticas agudas, localizados dentro do setor de emergência de um hospital geral.

Estas unidades contam com leitos monitorados e suporte avançado de vida. A equipe da unidade conta com médicos emergencistas e enfermeiros dedicados e treinados na doença aterotrombótica aguda, com apoio permanente de neurologistas e cardiologistas com *expertise* em doenças vasculares cerebrais, aórticas e cardíacas. Estas unidades têm o suporte de neurocirurgiões, cirurgiões cardíacos e vasculares periféricos, além de equipe de neurorradiologistas. As unidades têm como característica serem contíguas aos centros de imagem e de tratamento endovascular para facilitar o rápido manejo dos pacientes. Sob o aspecto reabilitacional agudo, fazem parte do time fisioterapeutas, fonoaudiólogos e nutricionistas. A equipe central que acompanha os pacientes na internação é formada por neurologistas e cardiologistas. Existem protocolos específicos que são atualizados anualmente, com claros indicadores de qualidade do processo assistencial do paciente vascular agudo.

As inúmeras similaridades que compartilham a doença cerebrovascular e a doença arterial coronariana, especialmente no âmbito de suas manifestações agudas, facilitam a criação destas unidades vasculares com equipes de cardiologistas e neurologistas atuando 24 horas por dia, 7 dias por semana. A sobreposição dos fatores de risco, há muito conhecida, já indicava semelhanças entre essas duas entidades, estando no papel principal o diabetes melito, a hipertensão arterial, o tabagismo, a dislipidemia e a história familiar de doença vascular aterosclerótica. A partir do surgimento do conceito fisiopatológico atual de que ambas as síndromes (coronariana e cerebrovascular) têm em comum a inflamação arterial, a disfunção endotelial, a ruptura de placa aterosclerótica, com formação de trombo e embolização distal, houve grande aproximação entre o AVCI e a síndrome coronariana aguda.

Sob o aspecto da prevenção secundária, tanto em âmbito intra-hospitalar quanto fora do hospital, as necessidades são muito semelhantes para ambas as síndromes, desde o uso de antiplaquetários, anticoagulantes e estatinas até a necessidade de um agressivo controle dos fatores de risco para doença aterosclerótica.

Além disso, uma parcela significativa de casos de AVC, em torno de 20% a 30%, é secundária a cardioembolismo e aortoembolismo. Muitos casos são devidos à fibrilação atrial, havendo necessidade de ajuda especializada cardiológica. Ainda existem casos de pacientes com insuficiência cardíaca e AVC agudo, muitos dos quais com necessidade de drogas vasopressoras e volume, mais uma vez valorizando o atendimento compartilhado com os cardiologistas.

O AVC é uma doença complexa, de apresentação variável conforme o território comprometido, com fisiopatogênias diferentes, diversas etiológicas, por vezes múltiplas, em um mesmo paciente, obrigando o profissional com *expertise* a integrar a fisiopatogenia com os resultados dos exames de imagem, a fim de compreender o evento e programar de modo adequado o manejo. Nesta faceta da doença não restam dúvidas de que o eleito é o neurologista vascular. Além disso, um diagnóstico acurado do AVC e uma ideia prognóstica pela escala do NIHSS são fundamentais para a eleição de um paciente à terapia fibrinolítica e, de novo, neste item, deve haver a liderança do neurologista vascular com experiência em trombólise. Entretanto, as inúmeras complicações em pacientes com AVC agudo são rotinas para os

cardiologistas provenientes de unidades coronarianas. Estes se deparam frequentemente com arritmias atriais e ventriculares, hipotensão grave e, por vezes, refratária, insuficiência cardíaca descompensada, pneumonias, crises hipertensivas graves ultrapassando os limites tolerados pós-AVC etc. Nos pacientes que recebem terapia trombolítica, os problemas podem-se iniciar com o início da infusão, desde hipotensão até sangramentos causados pela medicação.

Outro dado importante diz respeito à maior causa de mortalidade em pacientes recuperando-se de um AVC, a doença arterial coronariana. Daí a necessidade de um seguimento cardiológico após o evento. Portanto os médicos que seguirem este paciente durante a hospitalização devem ter profundos conhecimentos quanto ao manejo ideal dos parâmetros fisiológicos da fase aguda, à eleição de métodos adequados de investigação complementar e principalmente à interpretação de seus resultados e limitações. Devem conhecer o tratamento ideal da pressão arterial, dislipidemia e obesidade, saber indicar adequadamente uma endarterectomia, escolher o antiadesivo plaquetário adequado, julgar a necessidade de anticoagulação e manejá-la conforme as diretrizes atuais. Além disso, devem conhecer a respeito do prognóstico e acompanhar a reabilitação física, cognitiva e psicológica dos pacientes.

Deve ser enfatizada a necessidade de dois perfis de médicos a participar de uma unidade vascular: (A) um médico com amplo conhecimento da anatomia e fisiologia cerebrais e da circulação cerebral intra e extracraniana, capaz de reconhecer sinais e sintomas sutis em pacientes com AVCI agudo e de identificar e detalhar o diagnóstico diferencial dos subtipos de AVC, bem como outros diagnósticos neurológicos; e conhecedor da recuperação e reabilitação de pacientes com AVCI; (B) um médico com experiência na monitoração e tratamento de anormalidades cardiovasculares e cardiopulmonares agudas e crônicas, familiarizado com as complicações potenciais em pacientes com AVCI e em como preveni-las e tratá-las. Em unidades vasculares, o médico A deve ser um neurologista vascular e o médico B, um cardiologista, sendo o trombocardiologista o profissional mais dotado das qualidades e experiência descritas para tal perfil.

REFERÊNCIAS

A better quality of life: a strategy for sustainable development for the UK. UK Government; 1999.

Abernathy, JH, McGwin, G, Jr., Acker, JE, Rue, LW. Impact of a voluntary system on mortality, length of stay, and cost at a level I trauma center. *Am Surg*. 2002; 68(2):182–192. [Fe].

Aboderin, I, Venables, G, for the Pan European Consensus Meeting. Stroke management in Europe. *J Intern Med*. 1996; 240(4):173–180.

Adams, HP, Jr., Brott, TG, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke AHA Medical/Scientific Statement. *Stroke*. 1994; 25:1901–1914.

Alberts, MJ, Hademonos, G, et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA*. 2000; 283:3102–3109.

Birschel, P, Ellul, J, et al. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17(2–3):242–252.

Brainin, M, Olsen, TS, et al. Organization of stroke care: educational, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17:1–14.

Brainin, M, Steiner, M. Acute stroke units in Austria are being set up on a national level following

evidence-based recommendations and structural quality criteria. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15(Suppl 1):29–32.

Bray, JE, Martin, J, Cooper, G, et al. Paramedic identification of stroke: community validation of the Melbourne ambulance stroke screen. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20(1):28–33.

Brice, JH, G Riswell, JK, Delbridge, TR, Key, CB. Stroke: from recognition by the public to management by emergency medical services. *Prehosp Emerg Care*. 2002; 6(1):99–106.

Brott, T, Adams, HP, Jr., Olinger, CP, Marler, Jr., Barsan, WG, Biller, J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20:864–870.

Brott, T, Kothari, R. Prehospital management of stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 1997; 7(suppl 3):2–4.

Cabral, NL, Moro, CHC, Silva, G, Scola, RH, Werneck, LC. Study comparing the stroke unit outcome and conventional ward treatment; a randomized study in Joinville, Brasil. *Arq neuropsiq*. 2003; 61(2A):188–193.

Carrozzella, J, Jauch, EC. Emergency stroke management a new era. *Nurs Clin North Am*. 2002; 37(1):35–57.

Cavallini, A, Micieli, G, Marcheselli, S, Quaglini, S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003; 34:2599–2603.

Stroke Unit Tralists' collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (Stroke unit) care after stroke. *BMJ*. 1997; 314:1151–1159.

Cummins, RO. Acute Stroke. *American Heart Association: Advance Cardiac Life Support*. 1997; 10–13.

Davis, M, Hollymann, C, McGiven, M, Chambers, I, Egbuji, JBD. Physiological monitoring in acute stroke. *Age Ageing*. 1999; 28(Suppl 1):45.

European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25(5):457–507.

Fagan, SC, Morgenstern, LB, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *NINDS rt-PA Neurology*. 1998; 50(4):883–890.

Fagan, SC, Morgenstern, LB, Petitta, A, Ward, RE, Tilley, BC, Marler, JR, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Neurology*. 1998; 50:883–890.

Glader, EL, Stegmayr, B, et al. Differences in long-term outcome between patients treated in stroke units and in general wards: a 2 year follow-up of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2001; 32(9):2124–2130.

Hachinski, V, Donnan, GA, Gorelick, PB, Hacke, W, Cramer, SC, Kaste, M, et al. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Stroke*. 2010; 41:1084–1099.

Hacke, W, Schwab, S, De Georgia, M. Intensive care of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4:385–392.

Hankey, GJ, Warlow, CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, cost and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999; 354:1457–1463.

Hess, DC, Wang, S, Gross, H, Nichols, FT, Hall, CE, Adams, RJ. Telestroke: extending stroke expertise into underserved areas. *Lancet Neurol*. 2006; 5(3):275–278.

. <http://www.stroke-unit.at>

Indredavik, B, Bakke, F, Slordahl, SA, Rokseth, R, Haheim, LL. Strokeunit treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1998; 29:895–899.

Indredavik, B, Bakke, F, et al. Stroke units treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1998; 29(5):895–899.

Indredavik, B, Slordahl, SA, et al. Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke*. 1997; 28(10):1861–1866.

Internet

Jaeger, CP, Rech, RL, Silveira, DS, Manenti, ERF. Experiência da criação de unidade vascular em hospital privado. *Rev Soc Cardiol RS*. 2006; XV:7.

Jarman, B, Aylin, P. Acute stroke units and early CT scans are linked to lower in-hospital mortality rates. *British Medical Journal*. 2004; 238(7436):369.

Kidwell, CS, Sarver, JL, Schubert, GB, Eckstein, M, Starkman, S. Design and retrospective analysis of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPS). *Prehospital Emergency Care*. 1988; 2(4):267–273.

King's Fund Consensus Conference. Treatment of stroke. *Br Med J*. 1988; 297(126):128.

Kjellström, T, Norving, B, Shatchkute, A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23(2–3):231–241.

Kothari, R, Barsan, W, Brott, T, Broderick, J, Ashbrock, S. Frequency and accuracy of perhospital diagnosis of acute stroke. *Stroke*. 1995; 26(6):937–941.

Kothari, R, Hall, K, Brott, T, et al. Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH stroke scale. *Acad Emerg Med*. 1997; 4:986–990.

Kothari, R, Pancioli, A, Liu, T, et al. Cincinnati prehospital stroke scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999; 33:373–378.

Kwan, J, Hand, P, Sandercock, P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing*. 2004; 33:116–121.

Langhorn, P, Dey, P, Woodman, M, Kalra, L, Wood-Dauphinne, S, Patel, N, et al. Is stroke unit care portable? A systematic review of clinical trials. *Age Ageing*. 2005; 34:300–324.

- Langhorne, P. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Br Med J*. 1997; 314:1151–1159.
- Leys, D, Ringelstein, E, Kaste, M, Hacke, W, the Executive Committee of the European Stroke Initiative. Facilities Available in European Hospitals Treating Stroke Patients. *Stroke*. 2007; 38(11):2985–2991.
- Nasi, Luiz Antônio. A experiência da criação de uma unidade vascular (UV) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev Soc Cardiol RS*. 2006; XV:7.
- Lyden, PD, Lau, GT. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke*. 1991; 22:1345–1352.
- Marler, JR, Tilley, BC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000; 55:1649–1655.
- Matchar, DB. The value of stroke prevention and treatment. *Neurology*. 1998; 51:S31–S35.
- Moro CHC, Fernandes KC, Longo AL, Freitas LS, Borba MZ, Magalhães PSC, et al. Análise da especificidade da escala de Cincinnati aplicada pelo SAMU de Joinville/SC como método de “screening” pré-hospitalar do AVC. In: Anais do VII Congresso Brasileiro de Doenças Cerebrovasculares –Vila Velha.
- Mosley, I, Nicol, M, Donnan, G, et al, Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance. *Stroke* 2007; 38:361–366
- Mullins, RJ, Veum-Stone, J, Helfand, M, Zimmer-Gembeck, M, Hedges, JR, Southard, PA, Trunkey, DD. Outcome of hospitalized injured patients after institution of a trauma system in a urban area. *Jama*. 271(24), 1994 June 22.
- Nor, A, Mc Allister, C, Louw, S, et al. Agreement between ambulance paramedic – and physician – recorded neurological signs using the Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke*. 2004; 35:1355–1359.
- Organized inpatient (stroke unit) care of stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002. [CD000197.].
- Ornato, JP, Craren, EJ, Nelson, NM, Kimball, KF. Impact of improved emergency medical services and emergency trauma care on the reduction in mortality from trauma. *J Trauma*. 1985; 25(7):575–579. [Jul].
- Rothwell, PM, Warlow, C. Timing of TIAs preceding stroke. *Neurology*. 2005; 64(5):817–820.
- Smith, WS, Corry, MD, Fazackerley, J, et al. Improved paramedic sensivity in identifying stroke victims in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care*. 1999; 3:207–210.
- Stegmayr, B, Asplund, K, et al. Stroke units in their natural habitat: can results of randomized trials be reproduced in routine clinical practice? Riks-Stroke Collaboration. *Stroke*. 1999; 30(4):709–714.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care after stroke (Cochrane Review). Oxford: Cochrane Library Update Software, 2000; 3.

Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3.

Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient stroke care for stroke Cochrane Review. In: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.; 2003. [Issue].

Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. [CD000197.].

Sulter, G, Elting, JE, Langedijk, M, Maurits, NM, De Keyser, J. Admitting. Acute Ischemic Stroke Patients to a Stroke Care Monitoring Unit Versus a Conventional Stroke Unit: A Randomized Pilot Study. *Stroke.* 2003; 34:101–104.

The European Stroke Initiative. Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16:311–317.

Thurman, RJ, Jauch, EC. Acute ischemic stroke: emergent evaluation and management. *Emerg Med Clin North Am.* 2002; 20:609–630.

Toni, D, Chamorro, A, et al. Acute treatment of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17:30–46.

Wu, O, Langhorne, P. The role of telemedicine in acute stroke: a systematic review. *Int J Stroke.* 2006; 1:201–207.

CAPÍTULO 31

Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Maurício André Gheller Friedrich e Maurer Pereira Martins

Nos últimos anos as técnicas diagnósticas evoluíram e surgiram medidas terapêuticas eficazes na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). Uma vez que o paciente entra no hospital, o pronto diagnóstico clínico e radiológico aumenta as chances de recuperação completa, uma vez instituídas as medidas terapêuticas existentes. O AVC deve ser considerado uma emergência médica, e “tempo perdido é cérebro perdido”.

O manejo adequado dos parâmetros fisiológicos em unidades de atendimento especializado (p. ex.: unidades de AVC) reduz o tempo de hospitalização, morbidade e complicações após um evento. Entretanto o único tratamento baseado em evidências, capaz de modificar a história natural da doença, aumentando significativamente a chance de recuperação completa, é a terapia trombolítica com ativador recombinante do plasminogênio tecidual (rt-PA) endovenoso (EV). Apesar dos inequívocos benefícios da trombólise EV demonstrados em ensaios clínicos e replicados no “mundo real”, a elegibilidade para trombólise é muito baixa no mundo todo, inclusive em países desenvolvidos. No Brasil o AVC é a principal causa de morte na maior parte dos estados da Federação e de incapacidade definitiva em adultos. Por outro lado, o uso da terapia trombolítica no Brasil é ainda muito discreto, com boa experiência apenas em alguns centros de referência. O manejo adequado destes pacientes passa por uma série de conhecimentos específicos da doença vascular cerebral, criando a necessidade de equipes com conhecimento avançado, experiência e vontade de atender casos graves, desafiadores e complexos. A formação de equipes de AVC é fundamental para o atendimento ideal a estes pacientes. Estas equipes organizadas e bem lideradas aumentam a elegibilidade de pacientes agudos para terapia trombolítica, melhoram o manejo dos parâmetros fisiológicos durante a internação, reduzem o tempo de permanência e são as responsáveis pela aplicação de medidas clínicas que levam a altos índices de satisfação dos pacientes e bons indicadores de qualidade assistencial.

O sucesso da trombólise dependerá de uma indicação precisa, levando em conta várias características: tempo de evolução dos sintomas, chance de recanalização e reperfusão, características clínicas do paciente e do trombo, local da oclusão e circulação colateral.

FISIOPATOLOGIA DO AVCI

A oclusão vascular é o evento central no AVCI agudo. A extensão da lesão isquêmica final é proporcional à duração e à gravidade da redução do fluxo. Logo após os primeiros minutos da redução crítica da circulação cerebral começa a formar-se uma lesão focal permanente (núcleo central de tecido infartado), geralmente com fluxo inferior a 25% do normal. Ao redor desta área focal, outra região de tecido cerebral ainda viável vai formando-se, a área de penumbra isquêmica. Concomitante à redução do fluxo sanguíneo para a área isquêmica há perda do mecanismo de autorregulação cerebral, tornando a pressão de perfusão cerebral dependente da pressão arterial (PA). Deste modo, é

fundamental manter a normovolemia e níveis tensionais adequados. Pacientes com obstruções vasculares proximais e em vasos perfurantes são extremamente dependentes do controle destes parâmetros fisiológicos. Qualquer diminuição da pressão arterial sistólica (PAS) pode estender a área isquêmica e aumentar a área de necrose. A viabilidade do tecido cerebral em sofrimento é variável e pode durar, em média, de 6 a 8 horas. A rápida restauração do fluxo sanguíneo pode limitar a lesão isquêmica e diminuir o grau de sequelas, sendo este o alvo da intervenção trombolítica no AVCI.

Características do trombo e tempo de evolução

O processo de trombose envolve injúria arterial, adesão e agregação plaquetária e geração de trombina. A trombina é o principal fator na formação do coágulo, agindo como uma ligação entre a ativação plaquetária e a coagulação, clivando o fibrinogênio e oferecendo fibrina à matriz do trombo. As ligações interfibrina são dependentes da ação do fator XIII para a estabilização do trombo. A composição relativa de fibrina e plaquetas de um determinado trombo é dependente do fluxo sanguíneo regional e do turbilhonamento local do vaso sanguíneo e seu endotélio lesados. Quanto mais organizado for o trombo, mais difícil será a penetração do rtPA e pior o resultado da trombólise. Para a dissolução do trombo, a formação de plasmina é fundamental. O sistema fibrinolítico endógeno é composto de plasminogênio, ativadores do plasminogênio e inibidores da fibrinólise. A plasmina produzida por meio da ativação do plasminogênio degrada a fibrina e o fibrinogênio. Quanto mais rapidamente se tenta interromper esse processo, maiores são as chances de sucesso, pois menos organizado estará o trombo e melhor será o fluxo sanguíneo na região. A alteplase é um fator ativador recombinante do plasminogênio tecidual com especificidade relativa à fibrina e que tem por objetivo favorecer a fibrinólise fisiológica. A alteplase cliva o plasminogênio em plasmina, que será o principal elemento na dissolução das redes de fibrina.

MANEJO EMERGENCIAL DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

O paciente deve ser examinado por médicos da unidade de emergência treinados pelo *advanced cardiac life support* (ACLS), no exame neurológico e na National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). O dado mais importante da história clínica nesta fase é o horário do início dos sintomas. Idealmente o neurologista deve estar presente o mais rápido possível, em no máximo 30 minutos, para atuar no processo de decisão terapêutica e seguimento do paciente desde a emergência.

Inicialmente deve-se proceder ao ABC do ACLS, avaliar o estado neurológico pela NIHSS, coletar exames de laboratório (hemograma, tempo de protrombina [TP], tempo de tromboplastina parcial [TTP], plaquetas, velocidade de hemossedimentação [VHS], pesquisa laboratorial de doenças venéreas [VDRL], sódio, potássio, creatinina, enzimas cardíacas), eletrocardiograma (ECG), hemogluco teste e encaminhar a exame de neuroimagem. Deve-se precocemente estabelecer a hipótese do subtipo do AVC com os dados clínicos disponíveis.

Várias condições mimetizam um AVC. As mais comuns são: convulsões não reconhecidas, estados confusionais, síncope, distúrbios tóxicos ou metabólicos (principalmente hipoglicemia), tumores cerebrais e hematoma subdural. Geralmente estas hipóteses diagnósticas podem ser rapidamente afastadas. Dados importantes da história são horário do início dos sintomas, eventos vasculares recentes como AVC e infarto agudo do miocárdio (IAM), traumatismo, cirurgias, sangramentos, comorbidades, hipertensão, diabetes, uso de anticoagulantes, insulina e anti-hipertensivos. Os leitos destinados a pacientes com AVC devem ser equipados com monitores não invasivos de PA, do ritmo cardíaco e demais parâmetros fisiológicos.

Os pacientes devem receber também avaliação de fonoterapia e fisioterapia dentro das primeiras 24

horas, reduzindo as chances de complicações.

Tratamento geral (parâmetros fisiológicos)

Hipertensão: Em pacientes que provavelmente serão selecionados para uso do trombolítico, a pressão arterial deve ser mantida $< 185 \times 110$ mmHg. Esses níveis pressóricos devem ser alcançados antes do início do tratamento com o trombolítico. No paciente com AVCI não candidato a tratamento trombolítico, não se deve reduzir a PA na fase aguda, exceto quando os níveis pressóricos forem extremamente elevados (PAS > 220 mmHg ou PA diastólica (PAD) > 120 mmHg). Nestes casos a redução não deve exceder 15% dos valores pressóricos iniciais nas primeiras 24 horas. Outras indicações de redução da PA são as emergências hipertensivas, como insuficiência cardíaca, dissecção aórtica, IAM e insuficiência renal aguda.

Hipotensão: A PA deve ser mantida acima de uma pressão arterial média de 90 mmHg. Isso deve ser feito mediante a administração de fluidos isotônicos, como soro fisiológico, e, quando necessário, expansores de volume e drogas vasoativas. Algumas drogas são utilizadas para esse fim, como a noradrenalina, a dopamina e a fenilefrina. Pela ausência de efeito inotrópico e cronotrópico (ação β -adrenérgica), reduzindo o risco de repercussões cardíacas, a fenilefrina pode ser uma opção preferível para pacientes cardiopatas.

Hipertermia: Redução imediata a partir de $37,5^{\circ}\text{C}$, utilizando-se preferencialmente acetaminofeno 1 g por via oral (VO) e medidas gerais. Sempre pesquisar e tratar a etiologia. Infartos extensos de artéria cerebral média costumam cursar com hipertermia nas primeiras 24-48 horas, estando indicado o uso de medidas fixas para redução da temperatura.

Hipóxia: Oxigenoterapia por cateter ou óculos nasal devem ser utilizados somente se houver evidências clínicas, gasométricas e/ou oximétricas de hipóxia (saturação de $\text{O}_2 < 95\%$). Considerar intubação endotraqueal para casos refratários, diminuição do sensório (Glasgow < 8) e/ou necessidade de proteção de via aérea por disfagia severa.

Hiperglicemia: Utilizar insulina para correção de hiperglicemia, tendo como objetivo manter a glicemia entre 80 e 140 mg/dl.

Neuroimagem

Tomografia computadorizada de crânio

Recomenda-se a tomografia computadorizada (TC) de crânio como método diagnóstico inicial pela sua acurácia em diferenciar hemorragia de isquemia na fase aguda, pela rapidez em que é realizada e por sua mais ampla disponibilidade em nosso país. A TC de crânio pode revelar hipodensidades relacionadas com lesões isquêmicas dentro das primeiras 6 horas do início dos sintomas em 82% dos pacientes. Recomenda-se, se disponível, a pacientes dentro de janela terapêutica para trombólise (0-4,5 horas), a complementação do exame com angiotomografia extra e intracraniana (ângio-TC) e estudo perfusional (CTP). Entretanto, é importante ressaltar que o único exame essencial para a indicação da trombólise é a TC simples de crânio, sem contraste. A ângio-TC revela a topografia da oclusão e o grau de circulação colateral que se relacionam com o prognóstico. Recentemente um escore de 0 a 3 com base no grau de circulação colateral intracraniana foi proposto e validado, podendo ser muito útil como ferramenta na tomada de decisão em casos de difícil eleição da trombólise. Além disso, a ângio-TC pode revelar a extensão do trombo, auxiliando na predição de resultado e, mais recentemente, em alguns centros, indicando a necessidade de terapêutica endovascular. As imagens arteriais extracranianas podem ajudar a revelar a fisiopatogenia do evento na fase aguda, revelando

estado carotídeo, vertebral e aórtico no momento do evento.

Em casos de dúvida diagnóstica pode-se solicitar ressonância magnética (RM) do encéfalo, que tem maior sensibilidade na fase aguda, especialmente quando se dispõem de técnicas por difusão. Várias informações que auxiliam o manejo do paciente com AVCI são extraídas de um exame de TC ou RM. As mais importantes são: sinais precoces de isquemia na TC; mapeamento do território vascular comprometido; quantificação da isquemia; avaliação da penumbra; causa fisiopatológica do evento; tempo de evolução da isquemia; estado vascular.

Os sinais precoces de isquemia na TC surgem em 53%-92% dos pacientes com AVCI. Existem quatro sinais principais: hiperdensidade no interior de uma artéria cerebral; indefinição da transição corticossubcortical; hipodensidade; apagamento dos sulcos corticais.

Os três primeiros sinais são consequência do acúmulo de água (edema citotóxico) no tecido injuriado, sendo que a hipodensidade é o sinal mais comum. A presença de hiperdensidade no interior de um vaso se relaciona com a presença de trombo e mais comumente ocorre na artéria cerebral média ("sinal da artéria cerebral média hiperdensa"). O sinal também pode ser identificado na RM como zona de hipossinal intravascular, principalmente nas sequências gradiente-echo (*blooming effect*). Os sinais podem surgir isoladamente ou em qualquer combinação. Discute-se muito quanto à sensibilidade da TC para identificar os sinais precoces de isquemia. Apesar da alta variabilidade (12%-92%), acredita-se que o método é altamente acurado para diagnosticar o leito isquêmico nas primeiras horas de evolução do AVCI.

Um dos principais critérios para decidir o uso da terapia trombolítica em pacientes com AVCI agudo é a quantificação da isquemia. Para avaliar a extensão da isquemia, utilizam-se métodos qualitativos e quantitativos. O método qualitativo mais utilizado é a estimativa subjetiva da extensão do tecido isquêmico (área hipodensa) em relação ao território esperado da artéria cerebral naquele hemisfério. Este método é utilizado basicamente quando a isquemia ocorre no território da artéria cerebral média (ACM) e também é denominado de "regra do terço da ACM". O método tem limitações como a alta variabilidade intra e interobservador e a dificuldade em mapear objetivamente o território da ACM.

Um paciente com lesão hipodensa que ocupe mais de um terço do território da ACM deve ser excluído do protocolo de trombólise pelo alto risco de sangramento e rara chance de recuperação funcional.

Ressonância magnética

Em nossa visão, o uso da RM pode ser um poderoso aliado, especialmente em pacientes fora de protocolo, como em casos sem tempo definido de início de sintomas, os que apresentam crise convulsiva como primeira manifestação do AVC e casos graves com NIHSS > 16, nos quais o trombolítico poderia ser a única chance de melhor recuperação. Em pacientes dentro da janela terapêutica a RM pode auxiliar na predição de recuperação, identificando claramente padrões de bom e mau resultado com a terapia trombolítica. Entretanto não é exame essencial e pode levar a perda de tempo com consequente menor chance de recuperação. Além disso, existem claras dificuldades metodológicas na aquisição dos mapas de perfusão, levando a dificuldade de padronização do método e consequente generalização dos resultados para os centros de AVC.

Assim, em centros com boa experiência radiológica e clínica, pacientes que apresentam crises convulsivas como manifestação inicial podem ser selecionados pela presença de alteração precoce na RM por difusão ou pela demonstração de oclusão vascular aguda por ângio-TC ou ângio-RM. O tratamento de pacientes que acordaram com sintomas (*wake up stroke*) pode ser discutido quando há presença de alterações perfusionais significativamente maiores que as alterações na difusão (*mismatch* > 20%). Vejamos dois exemplos:

Exemplo 1. Paciente do sexo feminino, 68 anos, com 3h15min de evolução. Observamos que a alteração perfusional (PWI) é idêntica à alteração na difusão (DWI), mostrando que não há *mismatch*, ou seja, independente do tempo de evolução, não há condições de salvarmos tecido cerebral. Esta paciente não é candidata a terapia de reperfusão.

Exemplo 2. Paciente do sexo feminino, 68 anos, sem tempo definido de início dos sintomas. Note que neste caso as alterações perfusionais são acompanhadas por discretas alterações hipodensas da TC no nível do núcleo lenticular e na perfusão por volume de sangue, mostrando grande viabilidade tecidual. Essa paciente é uma ótima candidata à terapia de reperfusão, mesmo sem tempo definido para início dos sintomas.

Entretanto devemos lembrar que estes pacientes estão fora de protocolo formal de trombólise, sendo considerados casos *off label*. Nessas situações, os riscos devem ser individualizados e as famílias, informadas da inexistência da comprovação de benefícios.

Quadro 31.1 Quando utilizar neuroimagem multimodal

- Pacientes com tempo de início de sintomas indefinido
- AVC ou *todd* pós-convulsivo
- Dúvida diagnóstica
- AVC antigo com piora dos sintomas *versus* recorrente
- Sintomas graves, além da janela terapêutica

Recomenda-se que se realizem ecodoppler carotídeo e vertebral e ECG transtorácico e/ou transesofágico dentro das primeiras 24 horas de evolução em casos de ataque isquêmico transitório ou sintomas muito leves (“AVC menor”), pois nestes casos a presença de algumas anormalidades poderá alterar a conduta diagnóstica. Nos demais pacientes com infarto moderado a severo já estabelecido, realizar durante a internação a fim de programar a prevenção secundária.

O uso do Doppler transcraniano pode ajudar na monitoração de recanalização arterial e no diagnóstico de embolização carotídea e cardíaca, assim como no diagnóstico de estenoses e oclusões intracranianas. Em casos de oclusão carotídea poderá ser parâmetro prognóstico por meio da avaliação da reserva hemodinâmica do hemisfério, especialmente após o uso de CO₂ inalado ou acetazolamida.

A fim de complementar os achados dos exames não invasivos expostos, alguns casos precisarão de angiorressonância dos vasos extra e/ou intracranianos e, quando necessário, angiografia cerebral digital dos quatro vasos.

Exames de eletroencefalograma e do líquido cefalorraquidiano (LCR) são raramente solicitados, reservados aos casos de diagnóstico diferencial difícil, AVC e convulsões e na pesquisa de vasculites do sistema nervoso central (SNC).

Tratamento trombolítico

Ensaio clínico que sustentam o uso de trombólise no AVC isquêmico

Após a publicação do estudo National Institutes of Neurological Disorders and Stroke – rtPA Stroke Study Group (NINDS) no *New England Journal of Medicine*, em 1995, a terapia de reperfusão com trombólise endovenosa modificou definitivamente a abordagem do AVCI agudo. Neste estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 624 pacientes com diagnóstico de AVCI agudo com

menos de 3 horas do início dos sintomas foram tratados com rtPA 0,9 mg/kg EV (máximo de 90 mg) ou placebo. O grupo que recebeu o fibrinolítico teve 30% mais pacientes sem sequelas num seguimento de 3 meses, e este benefício foi mantido após 1 ano. A razão de chance (RC) para evolução favorável (escore NIHSS 0 ou 1 ou escore de Rankin modificado 0 ou 1) em 3 meses foi de 1,7. Houve maior taxa de hemorragia intracerebral sintomática no grupo tratado (6,4% × 0,6%; $p < 0,001$), porém sem incremento na mortalidade (17% no grupo do rtPA × 21% no placebo). O benefício foi demonstrado em todos os subtipos de AVC e não foi afetado por fatores como sexo ou idade. Dois outros grandes ensaios clínicos analisaram o uso de rtPA EV no AVCI: European Cooperative Acute Stroke Study I e II (ECASS) e Alteplase Thrombolysis for Acute Nonintervencional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS), e em nenhum deles o rtPA foi mais efetivo que o placebo em melhorar a evolução neurológica, porém análises posteriores demonstraram que a combinação de morte e dependência física foi menor no grupo tratado com rtPA. Em análises posteriores do ECASS I e II avaliando somente os pacientes tratados dentro das primeiras 3 horas, também se verificou benefício, nesse caso semelhante ao do NINDS, para o grupo tratado com rtPA. Os riscos de sangramento intracraniano sintomático não diferiram do NINDS.

Em 2002, a Cochrane publicou uma metanálise sobre terapia trombolítica, mostrando redução de 13% no risco absoluto de óbito ou dependência. A razão de chance para evolução favorável (escore NIHSS de 0 ou 1 ou escore de Rankin modificado de 0 ou 1 em 3 meses) foi de 1,7 em até 3 horas. Entretanto, quanto antes for utilizado o rt-PA, maiores a chance de benefício absoluto e a razão de chance.

Mais recentemente a metanálise dos estudos NINDS, ECASS I e II e ATLANTIS (2.776 pacientes), publicada em 2004, avaliou a evolução de pacientes tratados com rtPA entre 0 e 6 horas após o início do AVC. O resultado confirmou que, quanto mais precoce a administração do rt-PA, melhor a evolução. O grupo tratado até 90 minutos do início dos sintomas teve uma chance de evolução favorável 2,8 vezes maior. O tratamento entre 181-270 minutos também teve benefício (RC = 1,4). Nenhum benefício foi observado entre os pacientes tratados entre 271 e 360 minutos. A taxa de sangramento no grupo do rtPA foi de 5,9% × 1,1% no grupo placebo ($p < 0,0001$). Novamente se demonstrou que, quanto antes for administrada a droga, maior a chance de benefício, que neste caso se estendeu até 4,5 horas do início dos sintomas.

Em 2008 foi publicado o estudo ECASS III, um estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, comparando pacientes utilizando melhor tratamento médico e rt-PA na dosagem de 0,9 mg/kg ($n = 418$) ou placebo ($n = 403$) entre 3 e 4,5 horas após o início dos sintomas, sendo 10% administrados em bólus inicial e o restante em 1 hora, exatamente como indicado nas diretrizes. Foram excluídos pacientes com mais de 80 anos e aqueles com NIHSS >25. A frequência do desfecho primário de eficácia no ECASS III (definida como escore da escala de Rankin modificado de 0 ou 1 aos 90 dias após o tratamento) foi significativamente maior com rtPA (52,4%) do que com placebo (45,2%, RC = 1,34, intervalo de confiança (IC) de 95% de 1,02 a 1,76; razão de risco 1,16, 95% 1,01 a 1,34; $p < 0,04$). A estimativa pontual para o grau de benefício visto no ECASS III (para o resultado favorável global foi de 1,28, IC de 95% de 1 a 1,65) foi menor que a estimativa do ponto de vantagem na associação de pacientes inscritos de 0 a 3 horas após o AVC (RC 1,9, IC de 95% 1,2 a 2,9) e foi semelhante à de uma única análise conjunta dos resultados dos indivíduos randomizados em estudos anteriores até 6 horas com rtPA (RC 1,4). No estudo ECASS III, a mortalidade nos dois grupos de tratamento não diferiu significativamente, embora fosse numericamente maior entre os indivíduos tratados com placebo.

Ocorreu hemorragia intracraniana sintomática (de acordo com a definição ECASS III) em 10 indivíduos tratados com a rtPA (2,4%) e em um paciente tratado com placebo (0,2%; RC 9,85, IC de 95% 1,26-77,32; $p = 0,008$). Entretanto, utilizando-se os critérios para hemorragia sintomática utilizados no estudo NINDS, esta ocorreu em 33 indivíduos tratados com rtPA (7,9%) e 14 que receberam

placebo (3,5%, RC 2,38, IC de 95% 1,25 a 4,52; $p = 0,006$). O aumento sintomático da incidência de hemorragia intracraniana com o uso de trombolíticos é consistente com a experiência com rtPA em outros ensaios clínicos que testaram o agente trombolítico.

Em 2010, essa análise combinada foi ampliada pelos resultados dos estudos ECASS III e Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial (EPITHET), incluindo 3.670 pacientes com tempo médio entre início de sintomas e tratamento bastante longo, de 240 minutos. Essa análise mais recente definiu uma consistente interação entre tempo de evolução e chance de desfecho favorável, sem benefício do tratamento após 270 minutos.

Orientações e roteiro sugerido para trombólise endovenosa

A informação da população sobre este tratamento e o reconhecimento precoce dos sintomas, bem como o treinamento das equipes pré-hospitalares e dos emergencistas, são fundamentais para que se tenha o menor tempo possível até o tratamento. Protocolos específicos na emergência e o entendimento do setor de radiologia e laboratório sobre a importância de se dar prioridade a estes pacientes também são essenciais. A sequência dos eventos para a terapia trombolítica endovenosa é variável, mas segue um padrão de implementação ([Quadro 31.2](#))

Quadro 31.2 Sequência dos eventos

- Monitorar o paciente
- História com a família e paciente (se possível)
- Exame físico (escalas: coma de Glasgow, NIHSS e escala de Rankin modificada (mRS))
- Obtenção do consentimento oral ou escrito
- Instalar dois acessos venosos em veias do antebraço
- Não puncionar acesso central
- Determinar se existe tempo suficiente para que se inicie rtPA
- Retirar sangue para exames enquanto se encaminha a TC de crânio
- Realizar TC de crânio e, em casos selecionados, cogitar angiotomografia dos vasos intra e extracranianos e estudo da perfusão cerebral por tomografia
- Determinar se a TC evidencia hemorragia ou sinais precoces de infarto cerebral que ocupe um terço ou mais do território vascular
- Na presença de cefaleia ou nuca intensa, ou sonolência e/ou estupor, certificar-se de que não existe hemorragia subaracnóidea
- Se existe uma significativa área hipodensa na TC sugestiva de infarto, reconsiderar a história do paciente e avaliar se os sintomas não se iniciaram antes
- Revisar o exame de TP em pacientes usando anticoagulantes orais ou sem possibilidade de obter histórico do uso atual
- Revisar os critérios de seleção
- Infundir rtPA, na dose de 0,9 mg/kg, 10% em bólus em 1 minuto EV, restante em 60 minutos
- Não exceder a dose máxima de 90 mg
- Não dar aspirina, heparina ou varfarina por 24 horas
- Monitorar o paciente cuidadosamente, especialmente a pressão arterial
- Monitorar o estado neurológico (nível de consciência e déficit motor durante a infusão) a cada 30 minutos nas primeiras 6 horas e de hora em hora nas primeiras 36 horas

O controle da glicemia e da pressão arterial é essencial durante o processo de trombólise e deve ser otimizado antes e após o tratamento. Recomenda-se que pacientes em fase aguda (primeiras 48-72 horas) sejam manejados em unidades específicas equipadas com monitoração contínua da PA, saturação de oxigênio e ECG e assistidos por equipe multidisciplinar treinada e especializada na doença cerebrovascular. Esta equipe deve ser liderada por um neurologista, seguindo protocolos clínicos específicos. Estas unidades devem estar localizadas em hospitais com TC disponível 24 horas por dia, equipe neurocirúrgica e banco de sangue. Esta medida reduz mortalidade, grau de incapacidade neurológica e tempo de internação.

Quadro 31.3 Protocolo de manejo da pressão arterial durante e após infusão do trombolítico

- Monitorar a pressão nas primeiras 24 horas após o início do tratamento
- Se a pressão arterial estiver acima de 180×105 mmHG, iniciar infusão endovenosa de nitroprussiato de sódio (0,5 a 10 mg/kg/min) e manter os níveis os mais próximos possíveis destas cifras. Observar hipotensão
- Se houver qualquer suspeita de hemorragia intracraniana, deve-se suspender o rtPA e encaminhar para TC de crânio com urgência

Quadro 31.4 Quando fazer trombólise endovenosa

- Diagnóstico clínico de AVCI por médico com experiência em AVC, de preferência o neurologista
- Hemoglicoteste > 50 mg/dl
- Em pacientes acima de 18 anos
- TC de crânio sem evidência de hemorragia cerebral e/ou hipodensidade $> 1/3$ território da artéria cerebral média, sem evidencia de tumor, abscesso cerebral ou hematoma subdural mimetizando AVC
- Pressão arterial $< 185/110$ mmHg
- Até 4,5 horas do início dos sintomas

Trombólise intrarterial

O uso do trombolítico no AVC isquêmico está longe de ser uma panaceia, especialmente pelas baixas taxas de recanalização em oclusões proximais, NIHSS mais elevados e em pacientes com trombos extensos e bem organizados. Para estes casos a lise mecânica do trombo com utilização de doses de até 20 mg de rtPA via intrarterial (IA), associada ou não ao uso de cateteres de embolectomia, pode ser uma solução em casos desesperadores. O estudo Interventional Management of Stroke III (IMS) está testando esta hipótese e aguardam-se os resultados para breve.

Pacientes idosos

É crescente a expectativa de vida nas últimas décadas e o risco de AVC aumenta exponencialmente com a idade. Dados das séries de Rochester e Minnesota demonstram que metade dos AVCs acomete pessoas acima dos 75 anos. Entretanto, na maioria dos centros, pacientes com mais de 80 anos são excluídos da terapia trombolítica por terem sido afastados de ensaios clínicos de trombólise. Pacientes

acima de 80 anos não devem ser excluídos apenas pela idade. Outros fatores devem ser considerados na decisão de optar por tratamento trombolítico. A presença de leucoaraiose difusa, infartos cardioembólicos, dificuldade no controle da PA e a presença de angiopatia amiloide são fatores de risco para transformação hemorrágica.

É fato que a mortalidade dos pacientes acima dos 80 anos tratados com rtPA é maior do que a daqueles mais jovens, entretanto a mortalidade dos pacientes não tratados é ainda maior. Algumas séries mostram a mesma efetividade em pacientes idosos tratados com rtPA em comparação com os mais jovens e sem aumento das taxas de mortalidade. A cada dez pacientes idosos tratados com rtPA, três terão evolução favorável em 3 meses. Na análise de subgrupos do estudo NINDS, pacientes com mais de 75 anos e NIHSS > 20 tratados com rtPA obtiveram 11% de independência em comparação com 5% do grupo que recebeu placebo.

A terapia trombolítica em pacientes acima dos 80 anos deve ser criteriosa e individualizada, mas encorajada, pois traz comprovados benefícios a esta faixa etária.

Transformação hemorrágica pós-rt-PA

A mais temida complicação do tratamento trombolítico é o sangramento cerebral. A análise combinada dos seis ensaios clínicos com trombólise endovenosa mostrou uma taxa de 5,9% de sangramento sintomático em pacientes que usaram rtPA em comparação com 1,1% dos pacientes que utilizaram placebo. Os fatores que mais fortemente predizem a chance de sangramento após rtPA são: hipodensidade na TC > 1/3 artéria cerebral média (RC = 9,38), presença de extensas hipodensidades > 1/3 da artéria cerebral média (aumento em oito vezes o risco de hemorragia sintomática) por TC ou RM DWI, idade > 75 anos, PA > 180 × 105 mmHg no início da infusão, glicemia elevada (RC = 2,69) e NIHSS > 20. Além deles, outros estudos sugerem que os tabagistas e diabéticos têm maior risco de sangramento. Existe um escore que prediz com boa acurácia este risco, publicado recentemente (HAT Score).

A definição radiológica da transformação hemorrágica relacionada com o rtPA varia amplamente, desde pequenas petéquias até hemorragias intraparenquimatosas com efeito de massa. Em análise dos estudos ECASS I e II foram definidos quatro tipos de transformação hemorrágica.

Transformações hemorrágicas do tipo H1 ou H2 são marcadores de recanalização precoce e estão relacionadas com redução da área de infarto e melhora clínica. Por outro lado, recanalização tardia (após 6 h) está associada a maior risco de transformações hemorrágicas parenquimatosas (HP1 e HP2), levando a deterioração clínica e mau prognóstico neurológico.

Não existem diretrizes para manejo da hemorragia intracraniana relacionada com o rtPA, e seu manejo é puramente empírico. A escolha da terapia hemostática permanece controversa. O uso de antifibrinolíticos, como o ácido aminocaproico, parece ser o antídoto lógico ao rtPA, entretanto continua sendo pouquíssimo usado, como demonstrado na literatura. O melhor manejo baseado na fisiopatogenia do sangramento pelo rtPA parece ser o descrito no [Quadro 31.5](#).

Quadro 31.5 Quando não fazer trombólise endovenosa

- Pacientes sem tempo definido de início dos sintomas
- Pressão arterial > 185 × 110mmHg
- História de hemorragia cerebral, malformação arteriovenosa ou aneurisma cerebral
- Neoplasia intracraniana
- Plaquetas < 100.000
- Uso de heparina com TTP anormal ou uso de heparina de baixo peso molecular em dose anticoagulante plena

- INR > 1,7
- Infarto agudo do miocárdio recente ou pericardite ou endocardite
- Cirurgia maior ou traumatismo grave nos últimos 14 dias
- Sangramento interno ativo nos últimos 21 dias, especialmente urinário ou gastrointestinal
- Pancreatite
- Neoplasia com risco aumentado de sangramento
- Hepatite aguda
- Doença hepática severa
- Punção arterial em sítio não compressível nos últimos 7 dias
- Massagem cardíaca traumática nos últimos 10 dias
- Tratamento agressivo para hipertensão
- AVC ou traumatismo cranioencefálico **graves** nos últimos 3 meses
- Melhora rápida e **completa** dos sintomas antes da trombólise
- Déficits neurológicos leves **sem repercussão funcional**
- Suspeita clínica de hemorragia subaracnóidea ou dissecação de aorta

Obs.: alguns destes critérios podem ser considerados, em situações especiais, contraindicações relativas e não absolutas à realização de trombólise.

Manejo de pacientes não candidatos a trombólise

Em casos não elegíveis para trombólise endovenosa, iniciar aspirina (300 mg/dia) associada a heparina convencional 5.000 U por via subcutânea (SC) de 12/12 h em pacientes restritos ao leito. Se identificadas fonte embólica cardíaca, dissecação arterial ou trombose venosa cerebral, considerar a indicação de anticoagulação a pacientes com pequenos infartos. Pode ser feita heparinização seguida por anticoagulantes orais. Corrigir o distúrbio hemodinâmico quando este agravar o AVC. Em pacientes com contraindicação ao uso da aspirina, iniciar o uso de clopidogrel 75mg/dia. Alguns centros sugerem (ainda sem nível de evidência) dose de “ataque” de clopidogrel (300 mg) associado a 100 mg de aspirina em pacientes de alto risco de recorrência e pequenos infartos (p. e.: pacientes com estenose carotídea grave ou intracraniana). O uso combinado não é recomendável em longo prazo (mais do que 1-3 meses) pelo maior risco de hemorragia.

Quadro 31.6 Hemorragia intracraniana

- Na presença de deterioração neurológica aguda, cefaleia, náuseas, vômitos ou hipertensão aguda, suspeitar de hemorragia intracraniana
- Na suspeita de hemorragia:
 - descontinuar rtPA, a menos que se identifique outra causa aparente de piora neurológica
 - TC de crânio imediatamente
 - coletar TP, TTP, plaquetas, fibrinogênio e tipagem sanguínea
- Se houver hemorragia intracraniana:
 - iniciar infusão do ácido aminocaproico
 - obter resultado do fibrinogênio
 - considerar a administração de crioprecipitado e infundir plaquetas, se plaquetopenia
 - considerar consultoria neurocirúrgica e hematológica
 - considerar decisão de tratamento cirúrgico específico
 - considerar uma segunda tomografia para identificar progressão da hemorragia

Cirurgia para AVCI

Considerar hemicraniectomia em casos selecionados o mais precoce possível. Estes pacientes deverão ser monitorados por TC nas primeiras 24 horas, e a indicação deverá ocorrer na maioria dos casos neste período. Considerar descompressão cirúrgica e evacuação de grandes infartos cerebelares em pacientes com deterioração rápida do sensório.

Manejo das complicações clínicas

- Prevenção da trombose venosa profunda mediante massagens nos membros inferiores, mobilização precoce, meias elásticas ou de compressão pneumática. O uso de heparina 5.000 U SC de 12/12 h ou enoxaparina 40 mg/dia é justificado.
- Atentar para o risco, evitar e tratar precocemente desidratação, escaras, aspiração, pneumonias e infecção urinária.
- A testagem inicial para disfagia e colocação precoce de sonda nasoesférica previne aspiração.
- Instituir fisioterapia motora e respiratória (quando indicada) e mobilizar o paciente do leito precocemente reduz risco de escaras, trombose venosa e pneumonia aspirativa.
- Manutenção nutricional adequada (cateter nasoesférico se houver alteração de consciência ou disfagia) com as restrições necessárias para as patologias associadas (hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca etc.).
- No caso de crise epilética, iniciar tratamento anticonvulsivante. Não é recomendado tratamento profilático.
- Manter cabeça reta nas primeiras 24 horas; se houver risco de vômitos, decúbito lateral alternado.

REFERÊNCIAS

Alberts, GW, Clark, WM, Madden, KP, et al. ATLANTIS trial: Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase thrombolysis for acute nonintervencional therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33:493–496.

Astrup, J, Seisjo, BK, Symon, L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981; 12:723–725.

Goldstein, JN, Marrero, M, Masrur, S, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2010; 67:965–969.

Hacke, W, Kaste, M, Bluhmki, E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317–1329.

Hacke, W, Kaste, M, Fieschi, C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The european cooperative acute stroke study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274:1017–1025.

Hacke, W, Kaste, M, Fieschi, C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic

therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second european-australasian acute stroke study investigators. *Lancet*. 1998; 352:1245–1251.

Hakim, AM. Ischemic penumbra, the therapeutic window. *Neurology*. 1998; 51:S44–S46.

Jones, TH, Morawetz, RB, Crowell, RM, et al. Thresholds of focal ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981; 54:773–782.

Lansberg, MG, Lee, J, Christensen, S, et al. Rapid automated patient selection for reperfusion therapy: a pooled analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011; 42(6):1608–1614. [Jun].

Lees, KR, Bluhmki, E, von Kummer, R, Brott, TG, Toni, D, Grotta, JC, et al ECASS, ATLANTIS, NINDS, EPITHET rt-PA Study Group, Allen, K, Mau, J, Meier, D, del Zoppo, G, De Silva, DA, Butcher, KS, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an update pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695–1703.

Lewandowski, C, Barsan, W, Treatment of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 2001; 37:202–216

Lou, M, Safdar, A, Mehdiratta, M, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008; 71:1417–1423.

Pulsinelli, WA. The ischemic penumbra in stroke. *Sci Med*. 1995; 1:16–25.

Tanne, D, Kasner, SE, Demchuk, AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation*. 2002; 105:1679–1685.

The, ATLANTIS, ECASS, NINDS rtPA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rtPA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363:767–768.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke – rtPA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333:1581–1587.

Fatores de Risco e Princípios em Prevenção

Rubens José Gagliardi

Estudos clínicos recentes têm demonstrado que há numerosas possibilidades para melhorar as estratégias de prevenção do acidente vascular cerebral (AVC). O AVC é atualmente, no Brasil, a principal causa de morte e de sequelas em adultos, sendo a sua prevenção uma atitude prioritária em qualquer programa de saúde.

Classicamente divide-se a prevenção em primária e secundária. Consideram-se prevenção primária as medidas dirigidas aos pacientes de risco que não sofreram evento isquêmico cerebral e prevenção secundária os cuidados que devem ser dedicados a um indivíduo que já sofreu um evento isquêmico cerebrovascular (AVC ou um ataque isquêmico transitório [AIT]). Quem sofreu um AVC tem nove vezes mais chance de sofrer outro evento semelhante e, assim, os cuidados para a sua prevenção são fundamentais.

A prevenção primária consiste fundamentalmente na detecção e correção dos fatores de risco; a prevenção secundária, que visa atingir uma população de mais alto risco (que já sofreu um evento prévio), consiste na detecção e correção dos fatores de risco, na intervenção farmacológica e, eventualmente, na cirurgia ou neurologia intervencionista.

O conhecimento das principais causas que podem levar ao AVC, a sua fisiopatologia, o seu quadro clínico e os meios diagnósticos e prognósticos específicos é de grande valia para a definição das estratégias da prevenção. O reconhecimento de um AVC, em seus diferentes tipos, incluindo o AIT, não pode ser negligenciado, pois oferece riscos diferenciados de recidiva. Os AVCs de causas aterogênica, cardiogênica, hematogênica, entre outras, e os de grandes vasos e pequenos vasos devem ser devidamente esclarecidos, pois têm condutas próprias para a sua prevenção. Os microinfartos e, em especial, os AITs muitas vezes passam despercebidos pelos pacientes e/ou médicos, fato que limita as chances de prevenção. O risco de um paciente sofrer um AVC após um AIT é de aproximadamente 2% a 5% em 48 horas, 10,5% em 90 dias e 24% a 29% em 5 anos. A idade do doente é outro fator importante que norteia um programa de prevenção, pois nos doentes idosos predominam as causas ateroscleróticas e cardioembólicas, e nos jovens, as dissecções arteriais, as coagulopatias (estados de hipercoagulabilidade, síndrome do anticorpo antifosfolípide, distúrbios da proteína C ou S), as malformações vasculares ou cardíacas e o uso de drogas ilícitas. A investigação de cada situação deve ser setorizada, facilitando a conclusão diagnóstica. Por exemplo, diante da suspeita de uma lesão aterosclerótica das artérias carótidas, deve ser procedido um exame de ultrassonografia (US) com Doppler, que é isento de risco e tem acurácia de 80% a 90% em comparação com angiografia digital, que pode também ser realizada, porém tem algum risco e desconforto. Se a suspeita for de um AVC cardiogênico, devem ser realizados um eletrocardiograma, um ecocardiograma com Doppler transtorácico ou transesofágico (este mais preciso, porém com algum desconforto) e um Holter. Deve-se seguir este raciocínio para todas as suspeitas etiológicas. A utilização do escore ABCD2 (ver Capítulo

11 dessa seção) é bastante útil para avaliarmos o risco de instalação de um AVC após um AIT e contribui para o planejamento da prevenção.

FATORES DE RISCO

Classicamente se dividem os fatores de risco em tratáveis e não tratáveis. Entre os não tratáveis estão sexo, idade, raça e genética. A principal estratégia para a prevenção de um AVC é o rígido controle dos seus fatores de risco. Entre os tratáveis encontram-se: pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD), tabagismo, glicemia (diabetes), lípides, homocisteína, síndrome metabólica, cardiopatias (em especial a fibrilação atrial), sedentarismo, obesidade, apneia do sono, alcoolismo e distúrbios de coagulação. Na [Tabela 32.2](#) são apresentados os principais fatores de risco relacionados com a sua prevalência e risco relativo. A prevenção do AVC será estabelecida com a detecção e o controle dos fatores de risco, o emprego, se necessário, de medicações antitrombóticas e, eventualmente, de procedimentos cirúrgicos ou intervencionistas.

Tabela 32.2

Principais fatores de risco do acidente vascular cerebral

Fator de risco	Risco relativo	Prevalência
Hipertensão arterial	2–7	25–40%
Doença cardíaca	2–4	10–20%
Fibrilação atrial	5–8	1–2%
Diabetes melito	1,5–3	4–8%
Tabagismo	1,5–4,7	20–40%
Álcool	0,3–4	5–30%
Dislipidemia	1–2	6–40%
Estenose assintomática da carótida	1–2	1–5%

Modificado de: Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995; 45(supl. 1): S10-S14.

A **hipertensão arterial** é o principal fator de risco controlável e o ideal é manter a PA < 140 × 90 mmHg e, nos pacientes diabéticos ou com insuficiência renal crônica, < 130 × 80 mmHg. Este alvo pode ser conseguido com mudanças no estilo de vida (dieta hipossódica, perda de peso, exercício físico) ou medicamentos específicos (inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECAs], bloqueadores do receptor da angiotensina, betabloqueadores e diuréticos). Estudos de metanálises têm demonstrado que o controle da PA reduz a incidência de AVC em 30% a 40%. O controle da PA deve ser agressivo e constante para mantê-la dentro dos níveis desejados. Tanto a PAS quanto a PAD representam risco para o AVC (em qualquer idade e em ambos os sexos) e ambas devem ser devidamente controladas. A hipertensão arterial sistólica isolada é uma situação relativamente frequente em indivíduos acima de 65 anos de idade, sendo sabidamente um risco para o AVC (aumenta em duas vezes o risco em homens e em 1,7 em mulheres), devendo ser corrigida. Medicações empregadas para o controle da HA, como os IECAs e os antagonistas do receptor da angiotensina, podem ter também ação antiaterogênica e contribuir para a prevenção, mesmo em indivíduos normotensos.

As **dislipidemias** são importantes fatores de risco aterogênicos relacionados mais intensamente com as coronariopatias, porém também têm ação nas doenças cerebrovasculares. Todas as formas de dislipidemia podem causar doença arterial cerebral, como, por exemplo, hipercolesterolemia, elevação do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), redução do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), elevação dos triglicérides ou da Lp(a), tanto isoladas como associadas. Há fortes

evidências demonstradas por grandes ensaios clínicos de que a redução dos níveis de LDL diminui a incidência de AVC. O alvo para o tratamento das dislipidemias é manter o colesterol total < 200 mg/dl, o HDL-C > 40 mg/dl para homens e de 45 mg/dl para mulheres, o LDL-C < 135 mg/dl para as pessoas de baixo risco, < 100 mg/dl para os pacientes que já tiveram um AVC ou AIT e < 70 mg/dl para os doentes de alto risco (p. ex.: AVC devido a estenose intra ou extracraniana) e os triglicérides < 200mg/dl. O emprego de medicações redutoras do colesterol ou dos triglicérides, como as estatinas e, em menor escala, os fibratos, traz benefício adicional, pois, além de provocar queda e/ou normalização dos níveis dos lipídeos, esses medicamentos agem diretamente na placa, como agentes anti-inflamatórios e antiaterogênicos, contribuindo para a prevenção, mesmo em indivíduos normolipidêmicos. Para cada 10% de redução das taxas de LDL-C com o uso de estatinas é atribuída uma queda de 15% do risco de AVC. Nível baixo de HDL-C é um fator de risco independente para o AVC, e evidências recentes mostram que a elevação do HDL-C pode contribuir para a redução da placa aterosclerótica.

O **diabetes** é uma conhecida e importante causa de doenças vasculares, incluindo as cerebrovasculares. Está relacionado com o comprometimento de grandes artérias, como carótidas, cerebrais e vertebrais, causando grandes infartos cerebrais, ou com o comprometimento de pequenas artérias, levando aos AVCs lacunares. Nos doentes diabéticos, os níveis de PA ideais devem ser <130 × 80 mmHg e o LDL-C, mantido < 70 mg/dl, pois a associação destes fatores potencializa o risco de AVC.

As **cardiopatias** são importantes fatores de risco para o AVC. A porcentagem de AVC de origem cardioembólica é de aproximadamente 15%-25%. A fibrilação atrial (FA) é a principal causa, responsável por mais da metade dos casos. Entre as situações de FA, 70% são não valvares, 20% são associadas a válvula reumática e 10% têm uma doença não perfeitamente conhecida. As FAs não valvulares aumentam em cinco vezes o risco de AVC, e as FAs associadas a válvula reumática, 18 vezes.

As demais causas cardíacas relacionadas com o AVC são:

1. Infarto agudo do miocárdio (IAM). O AVC ocorre como complicação de 2% a 4% dos IAM, principalmente em infartos da área anterior, devido a embolia.
2. Cardiopatia dilatada, pois facilita a formação de trombos no interior do ventrículo esquerdo, com risco de embolização.
3. Aneurisma do septo atrial e forame oval patente, embora a importância dessas alterações ainda seja controversa.
4. Endocardite infecciosa.
5. Tumores cardíacos.
6. Endocardite não bacteriana.

A FA é um achado raro em jovens, mas aumenta consideravelmente com a idade. Um dos estudos da coorte de Framingham constatou que a FA estava presente em 15% dos pacientes com AVC e que este número cresce com a idade, chegando a atingir 30,7% entre pacientes com mais de 80 anos. O mais aceitável mecanismo da isquemia, nestes casos, é a embolia, devido a trombo no átrio esquerdo. Tanto a FA crônica como a paroxística são fatores de risco, e o tratamento deve ser instituído o mais rápido possível. Dependendo do risco de embolia, pode ser recomendada a anticoagulação oral, com o que se consegue prevenção de mais da metade dos casos. O controle da anticoagulação deve ser rígido (pois existe o importante risco de hemorragia), por meio da dosagem do INR, que deve ser mantido entre 2 e 3. Os doentes em uso de varfarina devem ser orientados quanto ao risco de hemorragia e como evitar eventuais associações medicamentosas e alimentos que possam interferir na medicação prescrita. Em situações especiais, como nos casos de intolerância ao anticoagulante, ou aos doentes abaixo de 65 anos de idade, sem outro fator de risco e que tiveram doença isquêmica anterior,

pode ser prescrito antiagregante plaquetário.

Obesidade, síndrome metabólica e resistência insulínica são fatores de risco atualmente bem definidos. A obesidade abdominal está relacionada mais fortemente com AVC, comparativamente com o aumento global de peso (índice de massa corporal [IMC]). Aceitam-se como valores normais até 94 cm de circunferência abdominal para homens e 80 cm para mulheres. A intolerância à glicose e a resistência insulínica também têm sido relacionadas com as doenças cerebrovasculares, principalmente quando associadas a outros fatores de risco, constituindo a síndrome metabólica. Cada um dos componentes da síndrome metabólica, em conjunto ou separadamente, traz risco e deve ser controlado adequadamente.

O **tabagismo** é outro importante fator de risco para o AVC, devendo ser fortemente modificado por meio de orientação para o fumante interromper este hábito. O tabagismo favorece a aterogênese e também o sangramento cerebral, principalmente a hemorragia subaracnóidea. Existem evidências de que mesmo os fumantes passivos (os que se expõem à fumaça do tabaco sem fumar) têm um risco de 20% a 70% de desenvolverem doenças arteriais, inclusive cerebrovasculares. O risco de AVC decresce pela metade depois de 2 a 5 anos da cessação do tabagismo. Entretanto a interrupção do tabagismo não é uma tarefa fácil, e uma avaliação da coorte de South London Stroke Register mostrou que apenas 30% dos pacientes que fumavam e tiveram um AVC estavam sem fumar três anos após o evento.

A **hiper-homocisteína** é um provável fator de risco para as doenças vasculares, incluindo as cerebrovasculares. A hiper-homocisteinemia é uma consequência de defeito no metabolismo da metionina, em geral devido à deficiência de cistatione β -sintetase. O risco de AVC nestes doentes está aumentado em três a cinco vezes. Entretanto, o estudo Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VIPS) demonstrou que, embora a hiper-homocisteinemia possa ser tratada facilmente com suplementação de vitaminas do complexo B, não houve redução do risco de AVC após esta intervenção.

O consumo excessivo de álcool etílico (> 60 g/dia para homens e 40 g/dia para mulheres) está associado significativa elevação do risco de AVC. Existem estudos de coorte e metanálises que mostram que o consumo moderado de álcool etílico está associado a redução do risco de AVC, doença carotídea e doença coronariana. Deve-se, entretanto, ter cautela ao sugerir consumo de bebidas com álcool para os doentes, no sentido de prevenção de AVC, considerando-se os riscos inerentes do alcoolismo. O maior risco de AVC entre alcoólatras ocorre em poucas horas após a sua ingestão.

As **drogas ilícitas** também devem ser mencionadas. A mais estudada e mais bem documentada como causa de AVC é a cocaína, principalmente a sua forma alcaloide (*crack*), que tem sido fortemente associada às doenças cerebrovasculares. Esta droga pode causar qualquer tipo de AVC, como isquemia, hemorragia intraparenquimatosa e hemorragia subaracnóidea. [Levine et al.\(1990\)](#) estudaram 28 usuários de cocaína (idade variando de 23 a 49 anos, com média de 34 anos) que foram vítimas de diferentes tipos de AVC: 18 apresentaram isquemia; cinco, hemorragia subaracnóidea; quatro, hemorragia intraparenquimatosa; e um, hemorragia intraventricular; 64% dos pacientes apresentaram os sintomas neurológicos imediatamente ou até 1 hora após o uso da cocaína, demonstrando forte associação temporal. Quarenta e cinco por cento da casuística tiveram forte cefaleia precedendo os sinais neurológicos. Nenhum destes pacientes apresentava fatores de risco clássicos para o AVC. O fato de se encontrarem diferentes tipos de AVC com o uso da cocaína sugere a possibilidade de existirem diferentes mecanismos na droga para desencadear o icto cerebral. Outras drogas ilícitas, como a *cannabis sativa*, também têm sido relacionadas com AVC, porém há menos estudos específicos.

A **placa do arco aórtico** é aceita como fator de risco independente para AVC. Um dos primeiros estudos pioneiros neste sentido foi elaborado por [Amarenco et al., em 1992](#), avaliando autópsias de indivíduos que sofreram AVC sem uma causa clássica para tal. Comprovaram alta incidência (26%) de

placa aterosclerótica no arco aórtico no grupo que havia sofrido AVC, contra apenas 5% em indivíduos pareados sem AVC. Posteriormente, o mesmo autor fez um acompanhamento de 2 a 5 anos de 331 doentes com idade superior a 60 anos (French Study of Aortic Plaques in Stroke) e confirmou os resultados de fator de risco independente, tanto para um primeiro AVC, como para a recorrência. São consideradas placas de alto risco as > 4 mm de extensão e as ulceradas. O diagnóstico é normalmente estabelecido por ecocardiografia transesofágica e o tratamento pode ser feito com cirurgia para retirada da placa, anticoagulante ou antiagregante. Estudos recentes, entretanto, têm questionado esta associação.

A **gravidez e o puerpério** podem ser considerados fatores de risco e representam um importante aspecto dentro das doenças cerebrovasculares, principalmente no grupo dos AVCs em jovens. Nessas situações o AVC pode ter causa diferenciada e necessita de cuidados específicos. A gravidez e o puerpério potencialmente aumentam o risco tanto para a isquemia como para a hemorragia cerebral. A hemorragia cerebral é uma das principais causas de óbito durante a gravidez, e a hemorragia subaracnóidea é responsável por 20% das mortes neste estado. A hemorragia subaracnóidea ocorre na frequência de uma a cada 2.000 a 10.000 gravidezes. O risco de hemorragia é provavelmente maior durante o parto, seguido pelo período do terceiro trimestre e, depois, pelo período pós-parto. O número de gestações pode influenciar o risco de AVC, particularmente de isquemia; as mulheres múltiparas parecem ter maior risco. Além das situações usuais determinantes dos AVCs, existem condições próprias da gravidez que podem levar ao aparecimento desta doença. As principais são as alterações hematológicas: durante a gravidez ocorrem alterações fisiológicas, como aumento do volume do plasma, decréscimo do hematócrito, decréscimo da viscosidade sanguínea, aumento da agregabilidade plaquetária e diminuição da fibrinólise. Ocorre um estado de hipercoagulabilidade traduzido principalmente por aumento do fibrinogênio, dos fatores VII, VIII, IX, X, XII, da antitrombina III e redução dos níveis das proteínas C e S, que são elementos anticoagulantes. Há aumento adquirido da resistência da proteína C. Em adição, a glicose e os níveis de lípidos também podem estar elevados na gravidez, contribuindo para elevar o risco de AVC. Mulheres com outro fator trombofílico, como a presença de anticorpo antifosfolípido, fator V de Leiden, mutação da protrombina, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C ou S, hiper-homocisteinemia, têm um risco de desenvolverem AVC durante a gravidez ou puerpério significativamente maior, em comparação com as que não têm esse fator. O estado de hipercoagulabilidade se estende, pelo menos, por 2 a 3 semanas depois do parto. Apesar da importância dos estados de hipercoagulabilidade, diante de um AVC na gravidez, o diagnóstico etiológico não deve ser único, devendo-se obrigatoriamente ser lembradas e pesquisadas outras possíveis causas, como eclâmpsia, coriocarcinoma, embolia do líquido amniótico, síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (anteriormente conhecida como angiopatia cerebral pós-parto), miocardiopatia periparto e trombose de seio venoso.

A **apneia obstrutiva do sono** tem sido demonstrada como fator que aumenta o risco de AVC e de morte, porém os mecanismos que unem a apneia ao AVC ainda não estão bem esclarecidos. Várias situações podem estar relacionadas com a apneia obstrutiva do sono, como picos hipertensivos e distúrbios da oxigenação, e recentemente tem sido enfatizado que a apneia poderia levar a um estado pró-inflamatório, uma vez que estes pacientes apresentam níveis plasmáticos elevados de receptores 1 e 2 do fator de necrose tumoral (TNF), que é um marcador inflamatório. Este fato ressalta a importância da pesquisa de eventuais distúrbios do sono nos pacientes com risco de AVC e a sua correta correção.

O uso de **anti-inflamatórios** não hormonais (AINHs), seletivos e não seletivos, foi associado, em um estudo chinês, ao aumento do risco de AVC isquêmico e hemorrágico, o que obriga a cuidados com o emprego destes medicamentos.

A **doença arterial periférica (DAP)** é uma condição aterosclerótica das extremidades com

prevalência de 11% a 16% na população geral e 20% a 30% na população de alto risco. Está associada a aumento de seis vezes do risco de IAM e duas a três vezes o de AVC, sendo um forte preditor de mortalidade. Um procedimento inicial e de fácil realização é a medida do índice de pressão arterial tornozelo/braquial, que é um método objetivo, não invasivo e bastante útil para o diagnóstico. Admitem-se como normais valores em torno de 1,08, e o achado de um índice < 1 é indicativo de doença arterial periférica, que deve ser investigada e corrigida. Trabalhos recentes mostram que 26% dos pacientes com AVC ou AIT sofrem de DAP. Em geral estes doentes são idosos, hipertensos, dislipidêmicos, têm doença carotídea e, mais frequentemente, são afrodescendentes. A presença da DAP em pacientes com AVC ou AIT está associada a alto risco de evento vascular e futuro AVC.

A **doença aterosclerótica das artérias carótidas** é outro importante fator de risco, sendo responsável por cerca de 15% dos AVCs. A aterosclerose é um processo inflamatório crônico que se inicia, em geral, décadas antes do aparecimento dos sintomas de isquemia. Este quadro está ligado a vários fatores, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, tabagismo, sedentarismo, obesidade etc., já comentados anteriormente. O diagnóstico da doença carotídea deve ser estabelecido por exames clínico e complementares, como US com Doppler, angiografia, ressonância magnética (RM) e testes para quantificação do processo inflamatório. Um dos primeiros achados nesta doença é o espessamento mediointimal (sendo considerado normal valor de até 0,8 mm), que pode evoluir para a placa, com todas as suas consequências. Na análise desta eventualidade, para a tomada de decisão, devem ser considerados o grau de estenose, as características morfológicas e físico-químicas da placa, o grau de processo inflamatório e a resposta aos tratamentos medicamentosos até então realizados. Uma vez constatada a doença carotídea, deve ser devidamente abordada, com procedimentos clínicos que visam a estabilização da placa ou, eventualmente, o tratamento cirúrgico (endarterectomia) ou intervencionista (angioplastia com *stent*). Até o conhecimento dos resultados do estudo Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) não havia suficiente informação para definir a superioridade de um procedimento ou outro e em quais grupos haveria melhor resultado. Resultados de metanálise com dados de pacientes de três grandes ensaios clínicos randomizados sugerem que o *stent* deve ser evitado em pacientes com mais de 70 anos de idades com doença carotídea sintomática, em que seria preferível a endarterectomia, podendo o *stent* ser mais seguro em pacientes com menos de 70 anos.

Os benefícios do controle dos fatores de risco são cumulativos, com melhores resultados quando maior número de fatores for controlado. Em um estudo incluindo doentes com quatro fatores de risco, o controle de apenas um destes fatores conhecidos reduziu o risco em somente 2%; o controle de dois fatores reduziu o risco de recorrência do AVC em 22%; com o controle de três fatores a redução do risco foi de 38%; e com o controle de todos os fatores de risco a redução foi de 65%.

Os resultados da prevenção são gratificantes, lembrando-se dos resultados obtidos com campanhas que foram realizadas eficazmente em países desenvolvidos, em que houve redução de até 50% na incidência desta doença num prazo de 10 anos. Este é um padrão que a nossa sociedade deve buscar alcançar.

REFERÊNCIAS

ALLHAT Officers and Coordinators for the Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*. 2002; 288:2981–2997.

Amarenco, P, Duyckaerts, C, Tzourio, C, Hcinin, D, Bousser, MG, Hauw, J. The prevalence of ulcerated

plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1992; 326:221–225.

Amarenco, P, Goldstein, LB, Messig, M, et al, Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels trial. *Stroke* 2009; 40:2486–2492

Amarenco, P, Labreuche, J, Lavalley, P, Touboul, PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004; 35:2902–2909.

Amarenco, P. Cumulative gains in stroke prevention with optimal control of each additional risk factor. *Neurology Today*. 2009; 9:10–12.

Beghi, E, Boglium, G, Cosso, P, et al. Stroke and alcohol intake in a hospital population: A case-control study. *Stroke*. 1995; 26:1691–1696.

Bhatt, DL, on behalf of the REACH Registry Investigators. *JAMA*. 2006; 295:180–189.

Bonita, R, Duncan, J, Truelsen, T, et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999; 8:156–160.

Bushnell, CD, Colón-Emeric Brown, CS. Secondary stroke prevention strategies for the oldest patients. *Drugs Aging*. 2009; 26:209–230.

Chang, CH, Shau, WY, Kuo, CWP, et al. Risk of Stroke Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs: a nationwide case – Crossover study. *Stroke*. 2010; 41:1885–1890.

Chobanian, A, Bakris, G, Black, H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; 289:2560–2572.

Dhamoon, MS, Sciacca, RR, Rundek, T, Sacco, RL, Elkind, MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006; 66:641–646.

Fowkes, FG, Murray, GD, Butcher, I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300:197–208.

Fuster, V, Ryden, LE, Cannom, DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:854–906.

Gaede, P. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348:383–393.

Goldstein, LB, Adams, R, Alberts, MJ, et al. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology

Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006; 113:e873–e923.

Gornik, HL. Rethinking the morbidity of peripheral arterial disease and the “normal” ankle-brachial index. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1063–1064.

Gozal, D, Serpero, LD, Kheirandish-Gozal, L, et al. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep disordered breathing. *Sleep*. 2010; 33:319–325.

Howard, VJ, Voeks, JH, Lutsep, HL, et al. Does sex matter? Thirty-day stroke and death rates after carotid artery stenting in women versus men: results from the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) lead-in phase. *Stroke*. 2009; 40:1140–1147.

Ives, S, Heuschmann, P, Wolfe, C, et al. Patterns of smoking cessation in the first 3 years after stroke: the South London Stroke Register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15:329–335.

Johnson, KG, Johnson, DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6:131–137.

Johnston, SC, Gress, DR, Browner, WS, Sidney, S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000; 284:2901–2906.

Johnston, SC, Rothwell, PM, Nguyen-Huynh, MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369:283–292.

Kawachi, I, Colditz, GA, Stampfer, MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993; 269:232–236.

Kleindorfer, D, Panagos, P, Pancioli, A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005; 36:720–723.

Lawes, CMM, Bennett, DA, Feigin, VL, Rodgers, A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004; 35:776–785.

Levine, SR, Brist, JC, Futrell, N, et al. Cerebrovascular complications of the use of the ‘crack’ form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med*. 1990; 323:699–704.

Lisabeth, LD, Beiser, AS, Wolf, PA, et al. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2009. [E-pub 2009 Feb 20].

Lovett, JK, Dennis, MS, Sandercock, PA, Bamford, J, Warlow, CP, Rothwell, PM. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke*. 2003; 34:e138–e140.

Marsh, JD, Keyrouz, SG. Stroke Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:683–691.

McDermott, MM, Guralnik, JM, Tian, L, et al. Associations of borderline and low normal ankle-brachial index values with functional decline at 5-year follow-up: The WALCS (Walking and Leg Circulation Study). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1056–1062.

Meigs, JB. The metabolic syndrome. *BMJ*. 2003; 327:61–62.

Mostofsky, E, Burger, M R, Schlaug, G, et al. Alcohol and Acute Ischemic Stroke Onset: The Stroke Onset Study. *Stroke*. 2010; 41:1845–1849.

Patel, S, Collie, D, Wardlaw, J, et al. Outcome, observer reliability, and patient preferences if CTA, MRA, or Doppler ultrasound were used, individually or together, instead of digital subtraction angiography before carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73:21–28.

Petty, GW, Brown, RD, Jr., Whisnant, JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival and recurrence. *Stroke*. 2000; 31:1062–1068.

Roffi, M, Sievert, H, Gray, WA, et al. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol*. 2010; 9:339–341.

Roffi, M, Mukherjee, D, Clair, DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J*. 2009; 30:2693–2704.

Russo, C, Jin, Z, Rundek, T, et al. Atherosclerotic disease of the proximal aorta and the risk of vascular events in a population-based cohort: The Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) Study. *Stroke*. 2009; 40:2313–2318.

Sacco, RL, Adams, R, Albers, G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37:577–617.

SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265:3255–3264.

Stern BJ. Stroke and pregnancy. In: Annals of 53rd Annual Meeting of American Academy of Neurology, Toronto; 2001.

Stoodley, MA, Macdonald, RL, Weir, BK. Pregnancy and intracranial aneurysm. *Neurosurg Clin N Am*. 1998; 9:549–556.

Stoodley, MA, Macdonald, RL, Weir, BK. Pregnancy and intracranial aneurysm. *Neurosurg Clin N Am*. 1998; 9:549–556.

Suk, SH, Sacco, R, Boden-Albala, B, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003; 34:1586–1592.

Tanne, D, Haim, M, Goldbourt, U, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke*. 2003; 34:632–664.

Taylor, A, Villines, T, Stanek, E, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009; 361:1–10.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545–2559.

The French Study of Aortic Plaques in Stroke: Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996; 334:1216–1221.

Toole, JF, Malinow, MR, Chambless, LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:565–575.

Towfighi, A, Ovbiagele, B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke*. 2009; 40:2704–2708.

Tunstall-Pedoe, H, Kuulasmaa, K, Mahonen, M, Tolonen, H, Ruokokoski, E, Amouyel, P, Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353:1547–1557

Ursell, MR, Marras, CL, Farb, R, Rowed, DW, Black, SE, Perry, JR. Recurrent intracranial hemorrhage due to postpartum cerebral angiopathy. *Stroke*. 1998; 29:1995–1998.

Wiebers, DO. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol*. 1985; 42:1106–1113.

Wolf, PA. Contributions of epidemiology to the prevention of stroke. *Circulation*. 1993; 88:2471–2478.

Yaggi, HK, Conceto, J, Kerman, WN, et al. Obstructive apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 35:2034–2041.

Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J, Bosch, J, Davies, R, Dagenais, G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342:145–153.

Internet

. www.datasus.gov.br, 2009 [2006, 2007, 2008].

. www.eusi-stroke.com

Agentes Antitrombóticos (Antiplaquetários e Anticoagulantes) na Prevenção Secundária do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Octávio Marques Pontes-Neto e Gabriel R. de Freitas

Nas últimas décadas, avanços significativos têm ocorrido na prevenção secundária do acidente vascular cerebral (AVC). Até o ano de 1977 não havia estratégia terapêutica comprovada para esta finalidade e, de fato, as primeiras evidências científicas para as intervenções terapêuticas que são os pilares atuais da prevenção secundária do AVC surgiram nos últimos 30 anos e podem ser listadas em ordem cronológica:

1978	Antiagregação plaquetária: a aspirina foi introduzida na profilaxia secundária do AVC isquêmico.
1991	Endarterectomia carotídea: para pacientes com estenose sintomática da artéria carótida > 70%.
1993	Antagonistas da vitamina K para AVC cardioembólico: comprovada a superioridade da anticoagulação com varfarina sobre a antiagregação plaquetária para prevenção da recorrência de AVC em pacientes com fibrilação atrial.
2001	Tratamento anti-hipertensivo: benefício da redução da pressão arterial com pirindopril e indapamida ou ramipril em pacientes com AVC prévio.
2006	Estatinas: benefício da redução agressiva do colesterol sérico com a atorvastatina em pacientes com AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) recente, mesmo sem doença arterial coronariana (DAC).
2009	Inibidor da trombina para pacientes com fibrilação atrial: a dabigatrana teve eficácia igual à da varfarina na prevenção de AVC e embolia sistêmica, porém com menores taxas de hemorragia intracraniana. Estudos randomizados publicados em seguida mostraram que inibidores do fator Xa (apixabana, rivaroxabana) têm as mesmas características.

Atualmente, entre medicamentos e intervenções vasculares, um amplo espectro de recursos terapêuticos está disponível, de forma que o risco de recorrência pode ser reduzido na maioria dos pacientes que sofre um AVC por pelo menos uma destas estratégias.

ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Quando em comparação com placebo, o uso de antiagregantes plaquetários após um AVC agudo está associado a uma redução de 11% de eventos vasculares graves (AVC, infarto agudo do miocárdio [IAM] ou morte de origem vascular). Já o uso a longo prazo de antiagregantes pode reduzir em até 22% o risco de recorrência de novos eventos vasculares.

Diversos esquemas antiplaquetários já foram testados em estudos clínicos randomizados para prevenção secundária de eventos vasculares graves (IAM, AVC ou morte de origem vascular). Os desfechos destes estudos ou os resultados encontrados na análise dos subgrupos de pacientes com AVC ou AIT estão resumidos na [Tabela 32.3](#). Neste contexto, observamos que, não obstante a escolha do antiagregante plaquetário mais indicado para cada paciente possa ser individualizada, esta deve ser baseada nas evidências já disponíveis na literatura.

Tabela 32.3

Resumo dos resultados das comparações entre os diversos esquemas antiplaquetários já testados na prevenção secundária a longo prazo de eventos vasculares graves em paciente com AVC ou AI

Antiplaquetário	Comparado com	Número de estudos	n	Seguimento	Redução de risco de evento vascular grave (IC 95%)
Aspirina	Placebo	11	9.469	17 a 50 meses	RR 0,87 (0,81 a 0,94)
Dipiridamol	Placebo	1	3.303	2 anos	OR 0,81 (0,67 a 0,99)
Ticlopidina	Placebo	1	1.072	24 meses	RR 0,77 (0,66 a 0,99)
Cilostazol	Placebo	1	1.095	~ 2 anos	RR 0,61 (0,41 a 0,91)
Ticlopidina	Aspirina	2	4.878	2 a 3 anos	OR 0,93 (0,79 a 1,09) HR 1.22 (0,94 a 1,57)
Clopidogrel	Aspirina	1	6.431	1,91 anos	RR 0,93 (0,81 a 1,06)
Trifusal	Aspirina	4	2.944	6 a 47 meses	OR 1,02 (0,83 a 1,26)
Cilostazol	Aspirina	1	720	12 meses	HR 0,62 (0,30 a 1,26)*
Clopidogrel + aspirina	Aspirina	1	3.245	28 meses†	RR 0,78 (0,62 to 0,98)
Dipiridamol + aspirina	Aspirina	6	7795	15 a 36 meses	RR 0,82 (0,74 to 0,91)*
Clopidogrel + aspirina	Clopidogrel	1	7599	18 meses	RR 0,94 (0,84 to 1,05)
Dipiridamol + aspirina	Clopidogrel	1	20.332	2,5 anos	HR 1,01 (0,92 to 1,11)

AVC: acidente vascular cerebral, AIT: ataque isquêmico transitório, *n*: número de pacientes; IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*.

* Análise de um subgrupo da população total do estudo;

† duração mediana.

Adaptado e atualizado de O'Donnell, et al. *Stroke* 2008

Aspirina

Comercializada por seus efeitos analgésicos e antipiréticos desde o início do século passado, a aspirina (ácido acetilsalicílico) se tornou o antiagregante plaquetário mais utilizado para redução do risco de eventos vasculares graves após um episódio isquêmico cerebral. Essencialmente, é um medicamento de baixo custo, relativamente seguro e com eficácia amplamente comprovada por estudos multicêntricos na prevenção secundária de AVC. Este efeito foi comprovado em doses que vão de 50 a 1.300 mg/dia. Doses baixas (75 a 150 mg) têm sido utilizadas, visto que existe um aumento do risco de sintomas dispépticos e sangramento gastrointestinal em doses maiores que 150 mg/dia. É importante ressaltar que, atualmente, a aspirina na dose de 160 a 300 mg/dia ainda é o único antiplaquetário com efeito adequadamente testado na fase aguda do AVC, atuando na prevenção de uma recorrência nas primeiras 4 semanas. No entanto, a aspirina tem efetividade apenas modesta para este fim. De fato, a redução do risco relativo de eventos vasculares graves (IAM, AVC e morte de origem vascular) com esta droga é de aproximadamente 13%.

Clopidogrel

Esta tienopiridina, que atua como inibidor reversível do receptor de difosfato de adenosina (ADP)

plaquetário, mostrou-se discretamente superior à aspirina, com 8,7% de redução de risco relativo de evento vascular grave no estudo Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). Aparentemente, este efeito é mais evidente em pacientes com doença vascular afetando o coração e a circulação periférica do que nos pacientes com AVC prévio, visto que, neste último subgrupo do estudo CAPRIE, não houve diferença estatística em relação à aspirina (Tabela 32.3). Ademais, a redução absoluta de risco em relação à aspirina é pequena, pois é necessário tratar 108 pacientes com esta medicação por 2 anos para prevenir um evento vascular grave (AVC, IAM ou morte de origem vascular).

Em geral, a segurança do clopidogrel é comparável à da aspirina, com pequenas diferenças. Assim como ocorre com a ticlopidina, diarreia e *rash* são mais frequentes em pacientes que recebem clopidogrel do que aspirina, entretanto outros sintomas gastrointestinais são mais comuns em pacientes que recebem aspirina. Casos raros de púrpura trombocitopênica trombótica foram relacionados com o clopidogrel. Evidências recentes sugerem que inibidores da bomba de prótons, como o esomeprazol, podem reduzir a efetividade do clopidogrel e seu uso concomitante pode levar a aumento do risco de eventos cardiovasculares graves como AVC ou IAM. Desta forma, quando for necessário terapia para sintomas dispépticos, alguns autores recomendam a utilização de bloqueadores H2 em vez de inibidores de bomba de prótons. Mais recentemente têm sido identificadas algumas variantes do gene do citocromo P450, que parecem estar associadas a uma menor efetividade do clopidogrel (resistência) pela diminuição dos níveis séricos do metabólito ativo da droga.

A combinação de clopidogrel e aspirina já foi testada em dois grandes estudos de prevenção secundária e, em geral, não se mostrou mais efetiva que aspirina (estudo Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance [CHARISMA]) ou clopidogrel (estudo Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients [MATCH]) usados isoladamente, além de aumentar o risco de sangramento intracraniano em longo prazo. É possível que, no subgrupo de pacientes de mais alto risco para eventos vasculares, esta combinação seja superior à aspirina.

Ticlopidina

A ticlopidina é uma tienopiridina que atua como antagonista de receptores plaquetários de ADP, inibindo, assim, a ativação e agregação plaquetárias.

Dois estudos diferentes, que avaliaram pacientes caucasianos e negros, respectivamente, compararam a ticlopidina (25 mg duas vezes ao dia) com a aspirina. Nestes estudos, a ticlopidina não mostrou redução adicional do risco de eventos vasculares graves quando em comparação com aspirina (Tabela 32.3). Ademais, a ticlopidina foi associada a um aumento de três vezes de episódios de neutropenia e duas vezes de episódios de *rash* cutâneo durante o seguimento de 3 anos. Este medicamento requer monitoração periódica do hemograma.

Dipiridamol

O dipiridamol é um antiagregante plaquetário que atua como inibidor da fosfodiesterase plaquetária, inibindo a degradação do monofosfato de adenosina cíclico (AMP-c) e a recaptção de adenosina pelas plaquetas, hemácias e endotélio. Quando em comparação com placebo, o dipiridamol levou a uma redução de 22% no risco relativo anual de AVC.

A associação de aspirina e dipiridamol de liberação prolongada parece uma alternativa discretamente mais efetiva e segura que a aspirina usada isoladamente. Entretanto esta associação foi avaliada recentemente por um grande estudo multicêntrico fase III que resultou negativo para o desfecho

primário (recorrência de AVC). Neste estudo não foi observada vantagem do uso da combinação de aspirina e dipiridamol de liberação prolongada em relação ao clopidogrel isolado ([Tabela 32.3](#)). De forma surpreendente, observou-se, ainda, maior taxa de hemorragias intracranianas entre os pacientes que fizeram uso desta combinação.

Triflusal

O triflusal é um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) estruturalmente relacionado com a aspirina. Quatro estudos compararam o triflusal com a aspirina entre pacientes com AVC ou AIT por um período que variou de 6 a 47 meses. Em uma metanálise destes estudos, que incluiu 2.994 pacientes, não se observou redução significativa do risco de eventos vasculares graves.

Cilostazol

O cilostazol é um inibidor seletivo da fosfodiesterase III que bloqueia a inativação do segundo mensageiro intracelular AMP-c e, desta forma, inibe a ativação e a agregação plaquetárias. Este medicamento possui outras ações interessantes já comprovadas, como vasodilatação, inibição da proliferação do músculo liso vascular, aumento do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e redução do nível de triglicérides séricos. Por causa destes efeitos, o cilostazol foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador norte-americano para o tratamento de claudicação intermitente em pacientes com doença arterial periférica.

No estudo japonês duplo-cego e controlado por placebo- Cilostazol in Stroke Prevention Study (CSPS), 1.095 pacientes com um primeiro AVC isquêmico foram alocados aleatoriamente, 1 a 6 meses após o AVC, para receber cilostazol na dose de 100 mg duas vezes ao dia ou placebo. Neste estudo, Gotoh *et al.* mostraram que o cilostazol foi capaz de reduzir o risco de eventos vasculares graves em 42% quando em comparação com o placebo (RRR de 42%; 10-63%). Por este motivo a droga já está nas diretrizes japonesas como uma alternativa à aspirina na prevenção secundária de AVC isquêmico.

Mais recentemente, Huang *et al.* coordenaram o estudo piloto Cilostazol Versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention (CASISP), realizado na China, no qual foram alocados aleatoriamente 720 pacientes com AVC isquêmico recente (entre 1 e 6 meses) para receber aspirina na dose padrão de 100 mg/dia ou cilostazol 100 mg duas vezes ao dia, por um período de aproximadamente 1 ano. Quando em comparação com o grupo tratado com aspirina, o grupo que recebeu cilostazol apresentou 38% de redução de risco relativo de AVC recorrente, diferença que não atingiu significância estatística diante da pequena quantidade de pacientes que desenvolveram o desfecho primário (12 pacientes no grupo que recebeu cilostazol e 20 no que recebeu aspirina). Outro resultado importante deste estudo foi a menor ocorrência de hemorragia intracerebral sintomática no grupo que recebeu cilostazol. De fato, 8% (1/12) dos pacientes no grupo que utilizaram cilostazol apresentaram hemorragia intracerebral sintomática, em comparação com 25% (5/20) daqueles do grupo que utilizou aspirina.

O perfil de efeitos colaterais do cilostazol em pacientes com AVC nos estudos citados foi bastante razoável quando em comparação com aspirina. De fato, cefaleia, tontura e taquicardia têm sido os efeitos colaterais mais frequentemente relatados. A frequência de sangramentos com cilostazol tem sido significativamente inferior à taxa encontrada com aspirina e clopidogrel.

ANTICOAGULANTES

Varfarina

A anticoagulação oral com varfarina reduz de forma significativa o risco de AVC em pacientes com fibrilação atrial (FA), tanto no contexto da prevenção primária quanto secundária. A varfarina reduz o risco de recorrência de AVC ou embolia sistêmica em pacientes com FA em torno de 61% (intervalo de confiança [IC] 95% 37-75%), quando em comparação com controle, e em cerca de 50% (IC 95% 38-77%) quando em comparação com os antiagregantes plaquetários.

A anticoagulação oral deve ser indicada a pacientes com FA tendo por base o risco anual absoluto de AVC. A maioria das diretrizes sugere o uso de anticoagulantes em pacientes com risco anual de AVC superior a 2% por ano. Como a história de AVC isquêmico em pacientes com FA é um dos maiores fatores de risco para AVC ou embolização sistêmica, esses pacientes já têm indicação de anticoagulação oral caso não apresentem risco elevado de sangramento.

Existem vários modelos para se calcular o risco de AVC e avaliar a indicação de anticoagulação nos pacientes com FA. Um dos mais usados, por ser de fácil utilização, é o escore CHADS₂ (Tabela 32.4). Pacientes com pontuação nesse escore ≥ 1 têm risco anual de AVC superior a 2% e devem receber anticoagulação profilática segundo diretrizes. Um sistema de estratificação melhor foi recentemente desenvolvido (CHA₂DS₂-VASc) e inclui outras variáveis como sexo feminino e outros fatores de risco vasculares. O uso de escores para avaliar o risco de hemorragia (p. ex.: o escore HAS-BLED) também é sugerido pelas diretrizes atuais.

Tabela 32.4

Escore CHADS₂

Condição	Pontuação
C Insuficiência cardíaca congestiva (do inglês <i>congestive heart failure</i>)	1
H Hipertensão (> 140 × 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos)	1
A Idade > 75 anos (do inglês <i>age</i>)	1
D Diabetes	1
S História de AVC ou AIT (do inglês <i>stroke</i>)	2

Pontuação total: 0: risco baixo, 1–2: risco moderado, 3–6: risco elevado.

AVC: acidente vascular cerebral, AIT: ataque isquêmico transitório.

Inibidores diretos da trombina

O etexilato de dabigatrana é uma pró-droga administrada via oral, em doses fixas, sendo rapidamente convertida em dabigatrana, um potente inibidor direto, competitivo e reversível da trombina. O efeito anticoagulante tem início rápido e previsível, com meia-vida de 12 a 17 horas.

No estudo Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy (RE-LY), 18.113 pacientes com FA e um ou mais fatores de risco para AVC foram randomizados para tratamento com varfarina ou dabigatrana (110 ou 150 mg duas vezes ao dia). Os pacientes que receberam dabigatrana na dose de 110 mg tiveram o mesmo risco de AVC ou embolização sistêmica (desfecho primário) que os que receberam varfarina (risco relativo (RR) 0,91; IC 95% 0,74 a 1,11; $p < 0,001$ para não inferioridade), porém taxas menores de hemorragia grave (2,71% *versus* 3,36%, $p = 0,003$). Já os pacientes que usaram 150 mg tiveram risco menor de desfecho primário que os que usaram a varfarina (RR 0,66; IC 95% 0,53 a 0,82; $p < 0,001$ para superioridade) e taxas semelhantes de hemorragias graves (3,11%). Entretanto as taxas de hemorragia intracraniana foram menores nos pacientes que usaram qualquer

dose de dabigatrana (0,12% por ano com 110 mg e 0,10% com 150 mg) do que nos que usaram varfarina (0,38%, $p < 0,001$).

A dabigatrana e os demais fármacos a seguir estão relacionados com uma redução significativa de hemorragia intracraniana, a complicação mais temida do tratamento com varfarina. Acredita-se que isso seja explicado pelo fato de esses novos fármacos serem mais seletivos, tendo um único alvo no sistema hemostático, enquanto a varfarina possui vários.

Inibidores diretos do fator Xa

Os resultados dos estudos recentes com inibidores do fator Xa foram tão animadores quanto os do RE-LY. No estudo Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF), 14.264 pacientes com FA e fatores de risco de AVC foram randomizados para receber rivaroxabana (20 mg uma vez ao dia) ou varfarina. O risco de desfecho primário (AVC ou embolização sistêmica) foi semelhante nos dois grupos, assim como as taxas de hemorragia grave. Entretanto, as taxas de hemorragias intracranianas (0,5% *versus* 0,7%, $p = 0,02$) e fatais (0,2% *versus* 0,5%, $p = 0,003$) foram menores no grupo da rivaroxabana.

De forma semelhante, o estudo Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE), que randomizou 18.201 pacientes, mostrou que a apixabana (5 mg duas vezes ao dia) não somente foi não inferior à varfarina, mas mostrou superioridade reduzindo o risco de AVC ou embolização sistêmica em 21% (1,27% por ano *versus* 1,6%, RR 0,79; IC 95% 0,66 a 0,95), o risco de sangramento maior em 31% (2,13% por ano *versus* 3,09%, RR 0,69; IC 95% 0,6 a 0,8; $p < 0,001$) e o risco de hemorragia intracraniana em 49% (0,24% por ano *versus* 0,47%, RR 0,51; IC 95% 0,35 a 0,75; $p < 0,001$).

CONCLUSÃO

As doenças cerebrovasculares são a principal causa de óbito no Brasil. A prevenção secundária de eventos vasculares graves em pacientes com AVC assume um papel crucial para a mudança deste cenário. Dentro das estratégias de prevenção, o uso de antiagregantes plaquetários tem papel de destaque. Diversos esquemas antiplaquetários já foram testados em estudos clínicos randomizados para prevenção secundária de eventos vasculares graves (IAM, AVC ou morte de origem vascular). A aspirina permanece como o antiagregante plaquetário mais utilizado, podendo levar a uma redução modesta (13%) do risco relativo de eventos vasculares graves. Para este fim, o clopidogrel parece ser discretamente mais efetivo que a aspirina em alguns subgrupos, com base nos resultados do estudo CAPRIE. A combinação de aspirina e clopidogrel não é mais efetiva do que o clopidogrel isoladamente, e é possivelmente mais efetiva que a aspirina isoladamente, porém aumenta o risco de sangramento intracraniano.

As novas medicações usadas em pacientes com FA e risco de AVC apresentam vantagens em relação à varfarina – simplicidade de administração, efeito anticoagulante consistente (apenas 60% dos pacientes que tomam varfarina têm o INR dentro da faixa), redução de hemorragia intracerebral e, possivelmente, maior eficácia. Entretanto, questões como o custo das novas medicações e o fato de não existir um antídoto que reverta rapidamente o seu efeito são fatores limitadores do seu uso indiscriminado.

A busca por novos agentes antiplaquetários e anticoagulantes para prevenção secundária do AVC vem despertando interesse clínico crescente. O desafio atual é desenvolver e testar estes medicamentos que, isoladamente ou em combinação, proporcionem maior eficácia, sem aumentar o risco de

sangramento sistêmico e intracraniano.

REFERÊNCIAS

- Algra, A, van, GJ. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66:255.
- Amarenco, P, Bogousslavsky, J, Callahan, A, 3rd., et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355:549–559.
- Baigent, C, Sudlow, C, Collins, R, Peto, R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ*. 2002; 324:71–86.
- Bennett, CL, Connors, JM, Carwile, JM, Moake, JL, Bell, WR, Tarantolo, SR, McCarthy, LJ, Sarode, R, Hatfield, AJ, Feldman, MD, Davidson, CJ, Tsai, H-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000; 342:1773–1777.
- Bhatt, DL, Flather, MD, Hacke, W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1982–1988.
- Bhatt, DL, Fox, KA, Hacke, W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706–1717.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348:1329–1339.
- Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139–1151.
- Costa, J, Ferro, JM, Matias-Guiu, J, Alvarez-Sabin, J, Torres, F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. [CD004296.].
- Culebras, A, Rotta-Escalante, R, Vila, J, Dominguez, R, Abiusi, G, Famulari, A, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology*. 2004; 62:1073–1080.
- Diener, HC, Bogousslavsky, J, Brass, LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:331–337.
- Diener, HC, Cunha, L, Forbes, C, Sivenius, J, Smets, P, Lowenthal, A. European Stroke Prevention Study. 2. *Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke*. *J Neurol Sci*. 1996; 143:1–13.
- Donnan, GA, Fisher, M, Macleod, M, Davis, SM. Stroke. *Lancet*. 2008; 371:1612–1623.
- Gage, BF, Waterman, AD, Shannon, W, Boechler, M, Rich, MW, Radford, MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864–2870.

Gorelick, PB, Richardson, D, Kelly, M, et al African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:2947–2957.

Gotoh, F, Tohgi, H, Hirai, S, Terashi, A, et al. Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo controlled double blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000; 9:147–157.

Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Aug 27. [[Epub ahead of print]].

Hankey, GJ, Eikelboom, JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol*. 2010; 9:273–284.

Hass, WK, Easton, JD, Adams, HP, Jr., Pryse-Phillips, W, Molony, BA, Anderson, S, Kamm, B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. N Engl J Med*. 1989; 321:501–507.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355:253–259.

Hiatt, WR, Money, SR, Brass, EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg*. 2008; 47:330–336.

Hong, KW, Lee, JH, Kima, KY, Park, SY, Lee, WS. Cilostazol: therapeutic potential against focal cerebral ischemic damage. *Curr Pharm Des*. 2006; 12:565–573.

Huang, Y, Cheng, Y, Wu, J, et al Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol*. 2008; 7:494–499.

Lip, GY, Nieuwlaat, R, Pisters, R, Lane, DA, Crijns, HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 137:263–272.

Matias-Guiu, J, Ferro, JM, Alvarez-Sabin, J, Torres, F, Jimenez, MD, Lago, A, Melo, T. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2003; 34:840–848.

Matias-Guiu, J, varez-Sabin, J, Codina, A. Comparative study of the effect of low-dosage acetylsalicylic acid and triflusal in the prevention of cardiovascular events among young adults with ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol*. 1997; 25:1669–1672.

Mega, JL, Close, SL, Wiviott, SD, Shen, L, Hockett, RD, Brandt, JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360:354–362.

Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists'. *Lancet*.

1991; 337:1235–1243.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991; 325:445–453.

O'Donnell, MJ, Hankey, GJ, Eikelboom, JW. Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke: a critical review. *Stroke*. 2008; 39:1638–1646.

Patel, MR, Mahaffey, KW, Garg, J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883–891.

Pezalla, E, Day, D, Pulliadath, I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1038–1039.

Pisters, R, Lane, DL, Nieuwlaat, R, de Vos, CB, Crijns, HJGM, Lip, GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138:1093–1100.

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 patients with prior stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358:1033–1041.

Sacco, RL, Diener, HC, Yusuf, S, Cotton, D, Ounpuu, S, Lawton, WA, et al PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1238–1251.

EAST (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993; 342:1255–1262.

Shinohara, Y. Regional differences in incidence and management of stroke – is there any difference between Western and Japanese guidelines on antiplatelet therapy? *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21(Suppl 1):17–24.

Smirne, S. Triflusal in the prevention of cerebrovascular attacks [Il triflusal nella prevenzione degli accidenti cerebrovascolari]. *Giornale di Gerontologia*. 1995; 43:563–569.

Stone, WM, Demaerschalk, BM, Fowl, RJ, Money, SR. Type 3 phosphodiesterase inhibitors may be protective against cerebrovascular events in patients with claudication. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17:129–133.

The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med*. 1978; 299:53–59.

CAPÍTULO 33

Hematoma Intraparenquimatoso Cerebral

Raul Alberto Valiente e Maramélia Ararújo de Miranda-Alves

O hematoma intraparenquimatoso cerebral (HIP) espontâneo é o segundo subtipo mais frequente de acidente vascular cerebral (AVC), com incidência anual de 16 a 33 casos por 100.000 por ano. Ele corresponde a cerca de 10% a 30% dos AVCs, costuma ser mais frequente em asiáticos e afrodescendentes e apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade hospitalar, em torno de 30% a 52%. Daremos ênfase neste capítulo ao HIP hipertensivo, o mais comumente observado na prática clínica.

FISIOPATOLOGIA

Entre as condições patológicas associadas ao HIP, a hipertensão arterial é a principal causa, responsável por aproximadamente 70% dos casos. Angiopatia amiloide, ruptura de malformações arteriovenosas e HIP associado a distúrbios de coagulação estão entre outras causas importantes ([Tabela 33.1](#)).

Tabela 33.1

Causas mais frequentes de hematoma intraparenquimatoso não traumático

Hematoma intraparenquimatoso hipertensivo
Angiopatia amiloide
Distúrbios de coagulação e/ou uso de anticoagulantes orais
Malformações arteriovenosas
Infarto hemorrágico (secundário a AVC isquêmico ou trombose venosa cerebral)
Embolia séptica com aneurisma micótico
Tumores cerebrais
Terapia trombolítica no AVC isquêmico agudo
Infecções do SNC (p. ex.: encefalite por herpesvírus)
Doença de Moyamoya
Vasculite do SNC
Drogas (cocaína, anfetaminas, fenilpropanolaminas em inibidores de apetite, uso crônico de descongestionantes nasais)

AVC: acidente vascular cerebral; SNC: sistema nervoso central.

O HIP de causa hipertensiva ocorre comumente no território das artérias penetrantes, ramos perfurantes de pequeno calibre das grandes artérias intracranianas particularmente susceptíveis aos efeitos da hipertensão arterial crônica. Nestas arteríolas, há o desenvolvimento de hiperplasia intimal e hialinose da parede vascular, posterior necrose focal e formação de “pseudoaneurismas”. O extravasamento subclínico de sangue nestes pseudoaneurismas é uma condição bem demonstrada por estudos de neuroimagem como a ressonância magnética (RM), em que podem ser observados os microsangramentos no parênquima cerebral, também denominados *microbleeds*. A ocorrência de HIP

maciça acontece quando os mecanismos de tamponamento e coagulação destes microsangramentos, associados à hipertensão não controlada, não são suficientes para compensar a ruptura subclínica dos pseudoaneurismas dos vasos penetrantes. Uma revisão sistemática observou a prevalência de microsangramentos na RM de crânio em 5% de adultos normais, 36% dos pacientes com AVC isquêmico e 60% dos com HIP espontâneo. Os locais de maior frequência de HIP hipertensivo são a ponte, o mesencéfalo, o tálamo, o putâmen e o núcleo caudado. Em aproximadamente 15% dos casos, a hemorragia é causada por ruptura dos pequenos vasos corticais secundários a angiopatia amiloide, ocasionando hematomas lobares, situação bastante frequente na população idosa ([Figura 33.1](#)). Entre os principais fatores de risco associados ao HIP, além da hipertensão arterial, também estão relacionados idade avançada, consumo de álcool elevado, níveis baixos de colesterol total e de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), níveis séricos reduzidos de triglicérides e uso de anticoagulantes orais, variáveis que foram confirmadas em estudos populacionais.

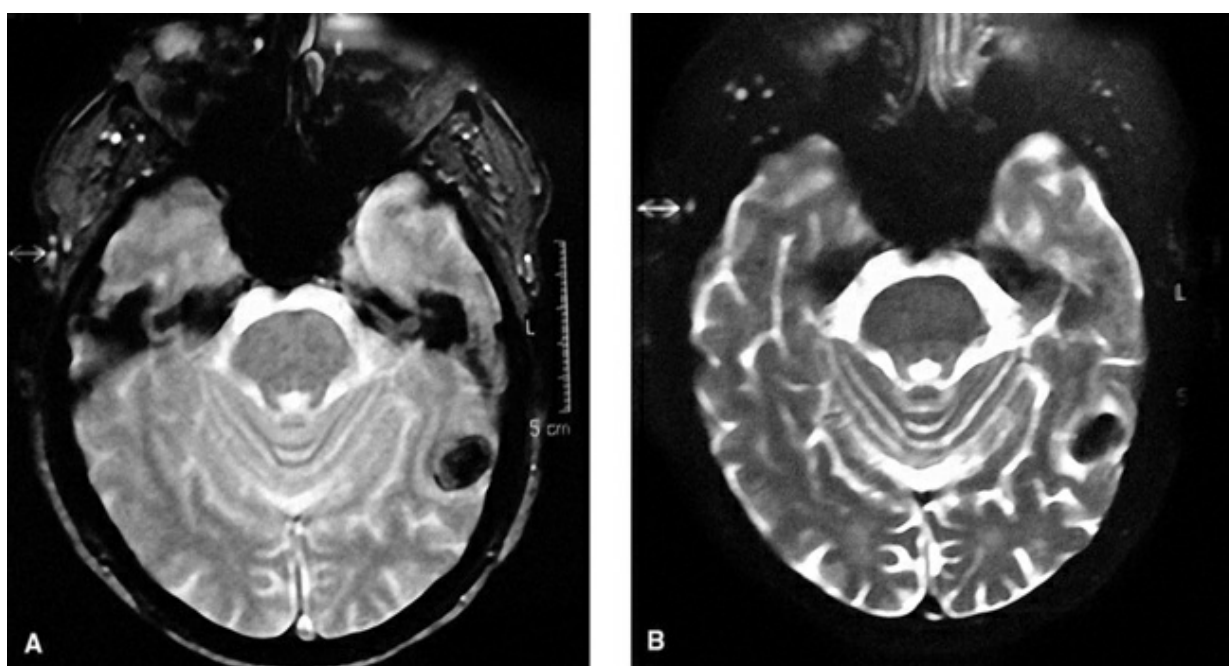


FIGURA 33.1 Hematoma intraparenquimatoso secundário a provável angiopatia amiloide – Paciente do sexo masculino, 83 anos, hipertenso prévio em tratamento regular, teve sintomas de confusão mental e crise convulsiva. A ressonância magnética de crânio mostrou um hematoma lobar pequeno, visualizado como imagem hipointensa nas sequências gradiente-echo (**A**) e T2 (**B**). Os aspectos cortical e periférico sugerem a etiologia de angiopatia amiloide.

Uma vez instalado, o HIP leva ao dano cerebral por lesão direta do parênquima, devido à presença de sangramento/hematoma, formação de edema peri-hematoma, consequente aumento da pressão intracraniana e, em alguns casos, até herniação cerebral devida ao efeito de massa.

EXPANSÃO DO HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO

O aumento precoce do volume do hematoma é um fenômeno fisiopatológico já bem demonstrado na evolução do HIP espontâneo e que acontece principalmente nas primeiras 6 horas do início do sangramento, estando associado a pior prognóstico ([Figura 33.2](#)). Em um estudo prospectivo, no qual

pacientes com HIP realizaram tomografia computadorizada (TC) com até 3 horas do início dos sintomas, Brott *et al.* observaram o aumento substancial (definido como > 33% do volume inicial) do volume do hematoma em 26% dos pacientes com TC de controle realizada até 1 hora após a TC basal. Na segunda TC, realizada após 20 horas, foi detectado o aumento substancial do volume da hemorragia em mais 12% dos pacientes, totalizando 38% dos casos com expansão substancial do hematoma nas primeiras 24 horas.

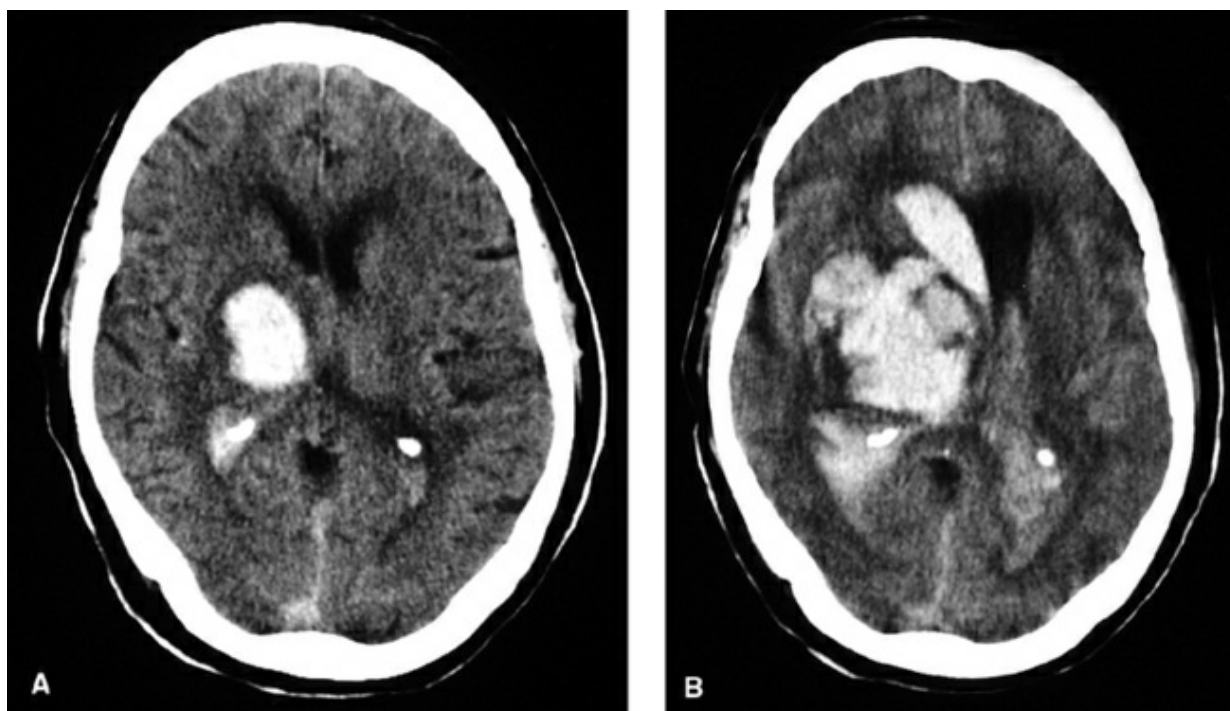


FIGURA 33.2 Expansão do hematoma. Este paciente chegou ao hospital com hemiparesia esquerda leve alteração da consciência e pequeno hematoma na tomografia computadorizada de crânio (A). Evoluiu nas primeiras horas com piora neurológica, coma e níveis elevados de pressão arterial. A tomografia computadorizada de controle mostrou um aumento importante do volume do hematoma (B).

Um estudo retrospectivo realizado no Japão observou que a maioria dos casos de expansão do hematoma foi detectada nas primeiras 3 horas, e nenhum caso foi detectado quando a primeira TC foi realizada após 24 horas do início dos sintomas.

A relação entre a expansão do hematoma e a hipertensão arterial, além dos fatores que determinam quais pacientes expandirão, ainda são questões incertas, o que dificulta prever este fenômeno e prevenir a sua ocorrência.

DIAGNÓSTICO

O HIP, sendo considerado uma emergência clínica e neurológica, impõe pronta avaliação e conduta médica devido ao alto risco de deterioração neurológica e altas taxas de morbimortalidade. A história de um déficit neurológico focal de início súbito, associado a níveis pressóricos muito elevados com uma deterioração rápida do nível de consciência, é a apresentação clínica mais frequente. Cefaleia, vômitos e a presença de um déficit neurológico focal, seguidos de deterioração progressiva do nível de consciência, costumam ocorrer em cerca de 50% dos casos. Convulsões são mais frequentes em

hematomas lobares.

A neuroimagem com TC ou RM do crânio é primordial para o diagnóstico do HIP, para excluir o AVC isquêmico e outras condições que mimetizam o HIP. A TC, no nosso meio, é o exame de escolha e o mais amplamente utilizado, devido a seu menor custo, maior disponibilidade na maioria dos serviços de emergência e maior rapidez na obtenção do exame em relação à RM. Outra vantagem deste método é a possibilidade de realização da angiotomografia simultaneamente ao exame inicial para identificar os casos com *spot sign*, ou sinal da mancha, na periferia do hematoma. O *spot sign*, denominação dada às áreas de extravasamento de contraste, visualizado nas imagens-fonte da angiotomografia, é atualmente considerado um marcador de risco para a expansão do volume do hematoma. Um estudo retrospectivo recente com 367 pacientes com HIP na fase aguda observou a presença do *spot sign* em 19% dos pacientes analisados e foi associado à expansão do hematoma.

Na TC de crânio, a estimativa do volume do hematoma intracraniano pode ser feita manualmente, com a fórmula $ABC/2$, sendo considerada variável prognóstica na avaliação de pacientes com HIP. A [Figura 33.3](#) exemplifica como é realizado este cálculo. O volume calculado final é dado em centímetros cúbicos e pode ser utilizado na execução de escalas prognósticas, como, por exemplo, o escore de acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH). Para calcular o volume do hematoma com a fórmula $ABC/2$ utilizam-se as variáveis a seguir:

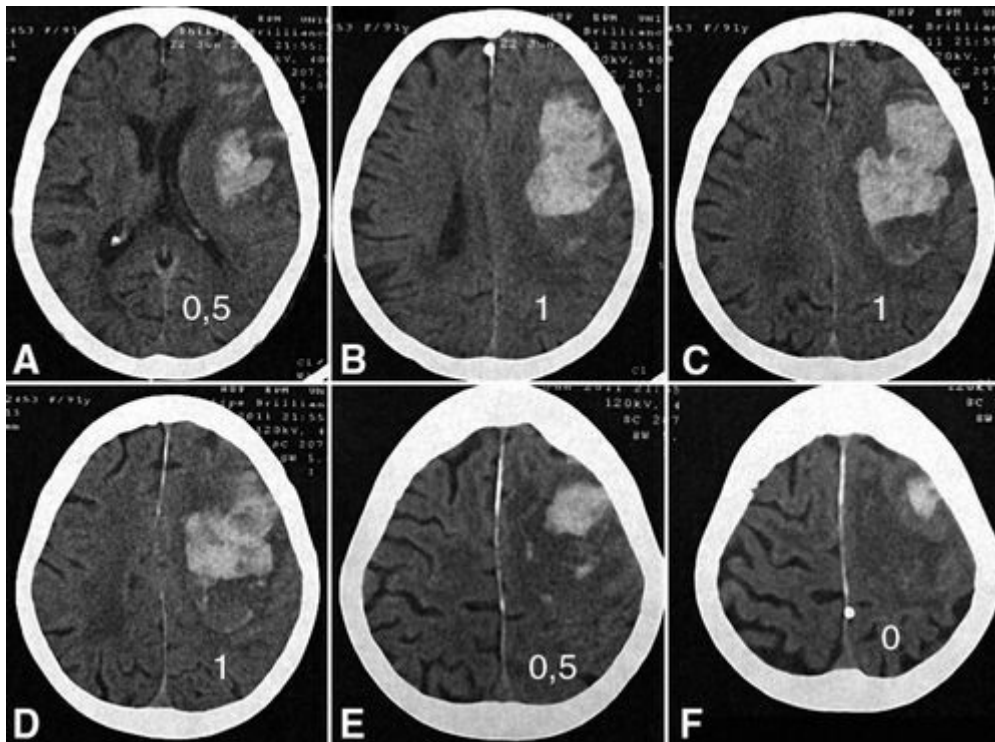


FIGURA 33.3 Cálculo do volume do hematoma usando a fórmula ABC/2. Neste caso ilustrativo, apresentamos vários cortes da tomografia de crânio de uma paciente de 91 anos com hematoma intraparenquimatoso frontal esquerdo. O corte em **C** é o maior volume do hematoma, cujos valores de diâmetro foram 7 e 4 cm, respectivamente (itens **A** e **B** da fórmula ABC/2). Os cortes em **B**, **C** e **D** foram considerados como 1; os cortes nas Figuras **A** e **E** tiveram 0,5 de pontuação, somando o valor de 4 para o item **C** da fórmula (pontos diagramados em vermelho). A imagem **F** não pontuou para o cálculo do item C da fórmula ABC/2 (tamanho estimado de menos de 25% do hematoma maior). Finalmente, é possível fazer o cálculo do volume do hematoma: $(7 \times 4 \times 4) / 2$. Volume estimado do hematoma: 56 ml.

1. A = maior diâmetro do hematoma no corte da TC onde este tem maior tamanho
2. B = diâmetro perpendicular a A neste mesmo corte da TC
3. C = soma do número de cortes de CT com hematoma, multiplicado pela espessura dos cortes de TC em centímetros.

Para calcular C, cada corte com a respectiva área do hematoma deve ser comparado com o corte-índice (de maior tamanho), e consideram-se:

1. Área de hematoma > 75% do corte-índice = considerar valor 1
2. Área do hematoma entre 25% e 75% do corte-índice = considerar valor 0,5
3. Área do hematoma entre < 25% do corte-índice = não considerar

A RM tem seu papel na investigação de causas secundárias, como malformações arteriovenosas (MAV), cavernomas, trombose venosa cerebral, além de possibilitar a detecção das micro-hemorragias assintomáticas, pequenas lesões puntiformes hipointensas, visualizadas nas sequências T2 e gradiente-echo ([Figura 33.1](#)), indicando os locais de depósitos de hemossiderina. A localização das micro-hemorragias, em regiões mais profundas, infratentoriais, na ponte, tálamo e núcleos da base, sugere a etiologia hipertensiva, enquanto as localizações justacortical ou subcortical são mais características de angiopatia amiloide.

A arteriografia cerebral costuma ser indicada apenas nos casos suspeitos de ruptura de aneurisma

cerebral, no estudo de uma MAV ou de uma vasculite. A realização de RM e/ou arteriografia aumenta o diagnóstico de causas secundárias, principalmente em pacientes jovens e nos não hipertensos.

PROGNÓSTICO

Ao contrário do AVC isquêmico, no qual o tempo de admissão precoce está associado a melhor prognóstico, em parte pelo contínuo crescimento na implantação de protocolos de trombólise e outras terapias de reperfusão, e a maior acesso destes pacientes a leitos de terapia intensiva, com o HIP ocorre exatamente o oposto: quanto menor o tempo entre o início dos sintomas e a chegada na emergência, maior é a mortalidade. Este aumento da mortalidade se deve à falta de tratamentos específicos para esta condição e também à característica expansão do hematoma, que ocorre sobretudo nas primeiras 6 horas do início dos sintomas em até um terço dos pacientes. A expansão do hematoma está associada a mortalidade.

Escore de AVCH

A mortalidade dos pacientes com HIP é de aproximadamente 50% em 1 ano, sendo que a metade dos óbitos ocorre nas primeiras 48 horas do sangramento. O escore de AVCH é a escala mais comumente utilizada na prática clínica, que abrange as cinco principais variáveis preditoras de mortalidade nos pacientes com HIP: nível de consciência, volume do hematoma, idade, presença de inundação ventricular e localização infratentorial do hematoma ([Tabela 33.2](#)). Foi elaborado para estratificar o risco de mortalidade em 30 dias, sendo calculado no momento da admissão do paciente.

Tabela 33.2
Escore de AVCH

Componente	Pontos
Escala de coma de Glasgow ¹	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
Volume (em cm ³)	
≥30 ml	1
< 30 ml	0
Presença de inundação ventricular	
Sim	1
Não	0
Localização infratentorial	
Sim	1
Não	0
Idade	
≥80 anos	1
< 80 anos	0
Escore total	0–6 pontos

A pontuação na escala de coma de Glasgow considerada é a realizada na admissão.

A pontuação varia de 0 a 6 pontos e, pelo estudo original, o risco de mortalidade de acordo com a pontuação é de 0%, 13%, 26%, 72%, 97% e 100% para os escores de 0 a 5 respectivamente. Nenhum paciente na coorte original pontuou 6, mas o esperado para 6 pontos no escore é uma mortalidade de

100% dos casos, devido à gravidade do quadro. Valiente *et al.* avaliaram prospectivamente 100 pacientes com HIP na fase aguda, utilizando o escore de AVCH na população de dois centros de referência de AVC de São Paulo e encontrando 91% de casos admitidos com até 24 horas do início dos sintomas e desfechos semelhantes em relação aos escores de AVCH e mortalidade. Os parâmetros pressóricos na admissão foram bastante elevados, com 45% dos pacientes apresentando pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 200 mmHg. Hemorragia profunda (tálamo e putâmen) ocorreu em 70% dos casos, foram observados 20% de hematomas lobares e 10% dos sangramentos ocorreram no cerebelo e no tronco encefálico. O escore de AVCH na população estudada foi um importante preditor de mortalidade: os pacientes com escore de 0, 1, 2 e 3 apresentaram índices de mortalidade de 7%, 12%, 38% e 64%, respectivamente, enquanto os escores mais altos (4, 5 e 6) tiveram 100% de mortalidade. Foram identificados 14 casos com expansão do hematoma, tendo estado a expansão associada a piora neurológica, com mortalidade de 71%. Admissão nas primeiras 3 horas esteve associada a pior prognóstico (Tabela 33.3), representando um desafio para as unidades vasculares para tentar modificar a história natural desta patologia.

Tabela 33.3

Parâmetros clínicos observados em estudo prospectivo sobre o atendimento ao hematoma intraparenquimatoso na cidade de São Paulo

Parâmetros	Admissão entre 0 e 3h (n = 59)	Admissão entre 3 e 24h (n = 32)	Valor de p
PAS (mmHg)	201	180	0,02
PAM (mmHg)	147	134	0,03
Escala de coma de Glasgow	11	13	0,001
Escala do NIH	14	11	0,002
Expansão do hematoma	22%	3%	0,01
Inundação ventricular	61%	28%	0,02
Hematoma profundo	76%	59%	0,03
Mortalidade em 30 dias	42%	9%	0,0009
Rankin ≤ 2 na alta	10%	40%	0,006
Rankin ≤ 2 após 6 meses	35%	62%	0,02

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; NIH: National Institute of Health; Rankin: escala modificada de Rankin. O tempo de admissão considerado foi aquele entre o início dos sintomas do HIP e a chegada ao hospital.

Tratamento

Sendo uma condição neurológica potencialmente grave, frequentemente associada a necessidade de ventilação invasiva, manejo agudo da pressão arterial e risco de elevações da pressão intracraniana, além das potenciais complicações clínicas, a American Heart Association e a American Stroke Association (AHA/ASA) recomendam, em sua diretriz de 2007 e atualizada em 2010, o manejo dos pacientes com HIP em unidade de terapia intensiva (UTI).

Condutas na fase aguda

As UTIs neurológicas especializadas no manejo do AVC agudo representam o ambiente ideal para pacientes com HIP, possibilitando o melhor manejo clínico e cirúrgico possível para esta enfermidade ainda carente de tratamentos comprovadamente eficazes. A [Figura 33.4](#) propõe um algoritmo para o manejo inicial de pacientes com HIP. As recomendações a seguir são baseadas das diretrizes atuais da AHA/ASA e da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares.

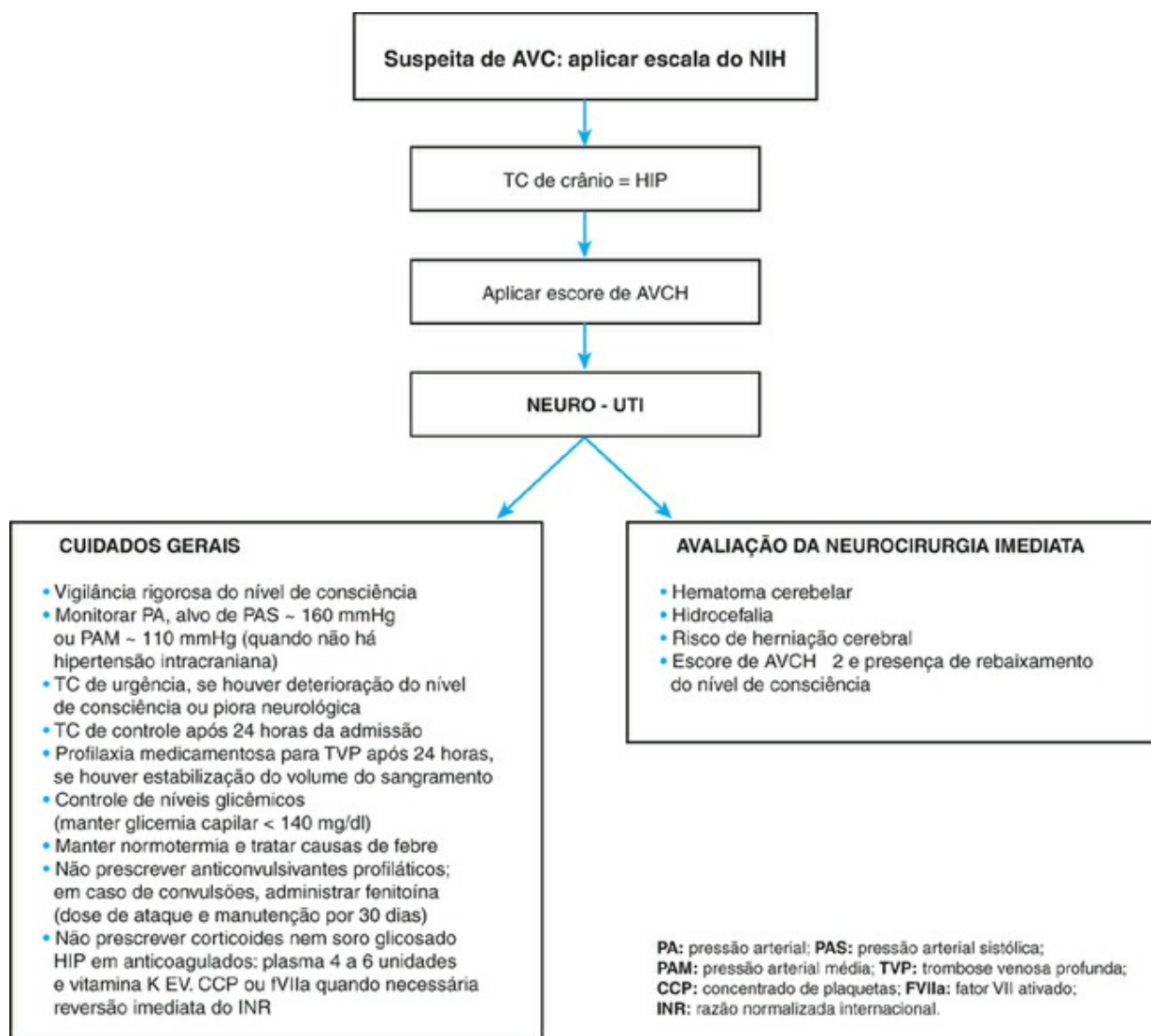


FIGURA 33.4 Algoritmo sugerido para o manejo do hematoma intraparenquimatoso espontâneo.

Cuidados gerais

- Pacientes devem ser manejados em unidades de AVC ou UTI até a estabilização.
- Mobilizar precocemente e iniciar fisioterapia motora e respiratória de imediato em pacientes clinicamente estáveis.
- Usar compressão pneumática para profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) de imediato.
- Iniciar heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular para profilaxia de TVP e TEP somente após 24 horas.
- Tratar a febre e suas possíveis causas com antipiréticos.

- f. Usar a insulina regular subcutânea para o tratamento de hiperglicemia com níveis de glicemia capilar entre 140 e 185 mg/dl.
- g. Se possível, evitar sonda vesical de demora.
- h. Não utilizar corticoides.
- i. Não utilizar anticonvulsivante como profilaxia de convulsões. Apenas na ocorrência destas, administrar fenitoína em dose de ataque e manter por 30 dias; após este período, em caso de não recorrência das crises convulsivas, iniciar o desmame do anticonvulsivante.

Nível de consciência

1. Monitorar o nível de consciência rigorosamente nas primeiras 24 horas do sangramento.
2. Repetir TC de crânio se houver piora do nível da consciência para avaliar expansão do hematoma.
3. Evitar o uso de drogas sedativas, se possível, nas primeiras 24-48 horas.
4. Em pacientes instáveis e/ou intubados, manter sedação e analgesia, com interrupções diárias para avaliação do nível de consciência e exame neurológico.
5. Iniciar medidas de proteção das vias aéreas quando o escore de Glasgow ≤ 8 .

Nutrição e hidratação

1. O jejum deve ser evitado.
2. Iniciar dieta enteral quando o paciente apresentar disfagia.
3. Oferecer dieta oral assistida após avaliação da deglutição pela fonoaudiologia.
4. Hidratação parenteral deve ser realizada com soro fisiológico. Evitar a utilização de soro glicosado.

Manejo da pressão arterial

1. Manter a pressão arterial média (PAM) com alvo em torno de 110 mmHg, ou PAS em torno de 160 mmHg.
2. Utilizar anti-hipertensivos endovenosos de infusão contínua para o controle da PAS > 180 mmHg, conforme as recomendações atuais da AHA/ASA ([Tabela 33.4](#)). No nosso meio, o nitroprussiato de sódio é a droga mais utilizada diante da não disponibilização de nicardipina ou labetalol endovenoso no Brasil.

Tabela 33.4

Recomendação da AHA/ASA para o manejo agudo da pressão arterial na hemorragia intracerebral espontânea

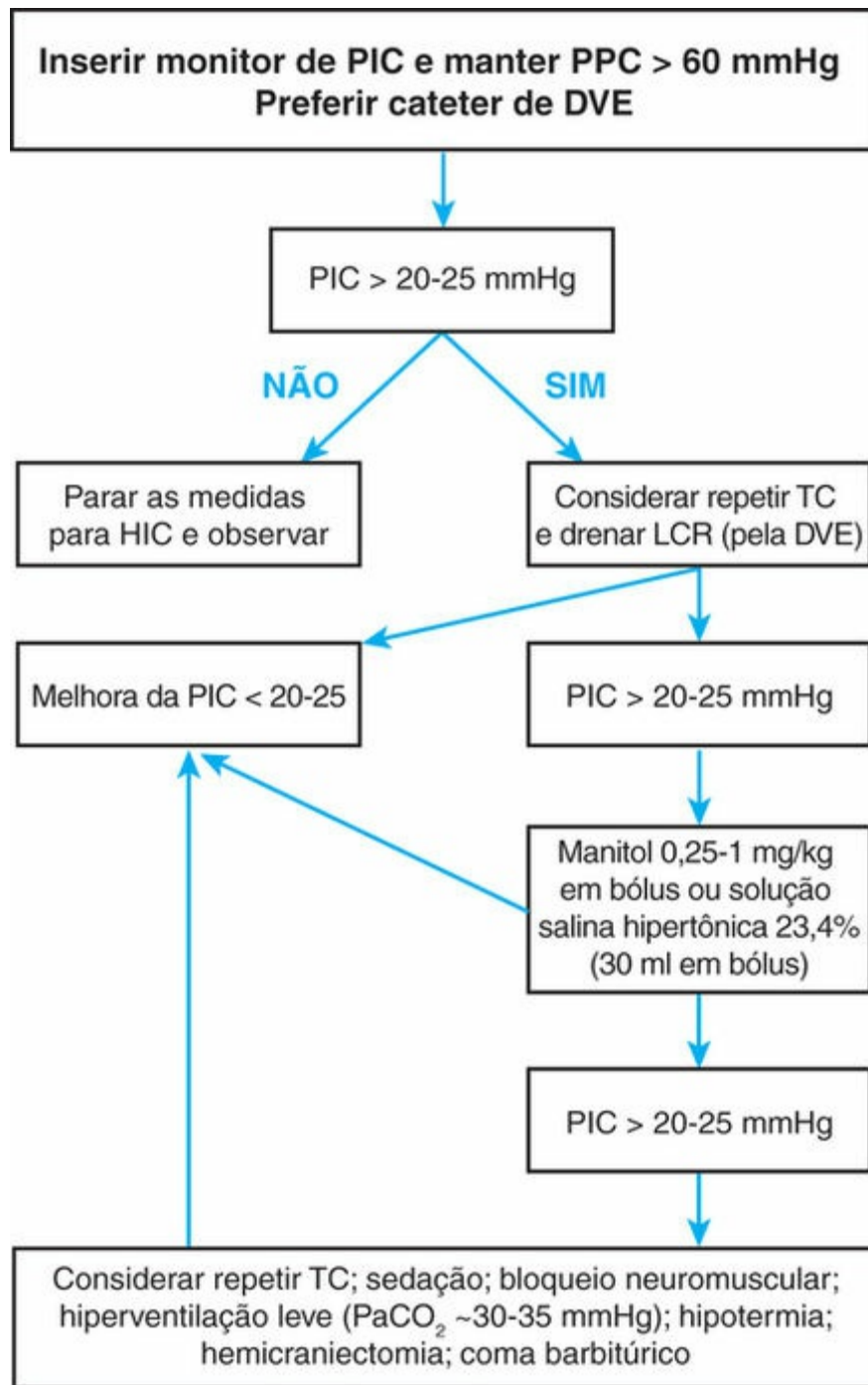
Situação clínica	Recomendação AHA/ASA
PAS > 200 mmHg ou PAM > 150 mmHg	Redução agressiva da PA com drogas endovenosas contínuas e monitorar PA a cada 5 minutos
PAS > 180 mmHg ou PAM > 130 mmHg + suspeita de aumento da PIC	Considerar monitoração da PIC e reduzir PA com drogas endovenosas contínuas ou intermitentes. Alvo: PPC > 60 mmHg
PAS > 180 mmHg ou PAM > 130 mmHg SEM aumento da PIC	Considerar redução modesta da PA, PAM ~ 110 mmHg ou PA $\sim 160/90$ mmHg

PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica; PIC: pressão intracraniana; PPC: pressão de perfusão cerebral.

3. Redução agressiva da pressão arterial com PAS < 140 mmHg ou PAM < 110 mmHg pode ser realizada apenas no contexto de protocolos de pesquisa.

Manejo da pressão intracraniana

- a. Manter cabeceira elevada a 30°.
- b. Monitorar e tratar a hipertensão intracraniana (HIC) em pacientes com escala de coma de Glasgow < 8 associada a hematomas extensos com edema, hematomas intraventriculares e risco de hidrocefalia.
- c. Manter analgesia e sedação para pacientes instáveis e com HIC, preferencialmente com midazolam, propofol, morfina ou fentanil.
- d. Manter a pressão de perfusão cerebral/PPC (PPC = pressão arterial média – pressão intracraniana) > 70 mmHg ([Figura 33.5](#)).



DVE: derivação ventricular externa; LCR: líquido cefalorraquidiano;
HIC: hipertensão intracraniana; PIC: pressão intracraniana;
PPC: pressão de perfusão cerebral; TC: tomografia de crânio.

FIGURA 33.5 Algoritmo sugerido pela AHA/ASA para o manejo da hipertensão intracraniana na fase aguda do hematoma intraparenquimatoso espontâneo.

- e. Usar manitol (dose inicial de 1 mg/kg por via endovenosa [EV], mantendo dose de 0,25-0,5 mg/kg a cada 6 horas, dependendo do valor da PIC), ou soluções hipertônicas, para o controle de aumentos súbitos da pressão intracraniana.
- f. Evitar o uso de soluções hipotônicas. Usar hiperventilação com cuidado (em períodos curtos), bloqueio neuromuscular e barbitúricos, quando as medidas anteriores falharem.
- g. Usar cateteres de drenagem ventricular externa (ventriculostomia) para monitorização e concomitante manejo da HIC mediante drenagem de líquido cefalorraquidiano.

HIP e uso de antitrombóticos

- a. Nos pacientes que usavam previamente antiagregantes ou anticoagulantes para prevenção de AVC isquêmico ou doença coronariana, interromper o seu uso em todos os casos de HIP, por pelo menos 1 a 2 semanas da instalação do AVC, e reverter completamente a anticoagulação ainda na fase aguda.
- b. O retorno dos antiagregantes ou de anticoagulação deve ser feito após a fase aguda, considerando-se os riscos de novo sangramento e o controle rigoroso dos níveis pressóricos.
- c. Nos casos de HIP secundário a angiopatia amiloide, considerar a parada definitiva de antitrombóticos pelo maior risco de recorrência de HIP.

HIP secundário ao uso de anticoagulante oral

- a. Iniciar medidas para reversão da anticoagulação de imediato.
- b. Considerar o uso de concentrado de complexo protrombínico (CCP) ou fator VII ativado (FVIIa), na necessidade de correção imediata da razão normalizada internacional (INR), em situações como a fase hiperaguda do HIP, para prevenção da expansão do volume ou necessidade de abordagem cirúrgica de urgência.
- c. Quando não disponíveis o CCP ou FVIIa, administrar plasma fresco congelado, 4 a 6 unidades/dia, e vitamina K endovenosa até a reversão da anticoagulação, lembrando do cuidado na administração de grandes volumes de plasma a pacientes com insuficiência cardíaca ou a renais crônicos.
- d. Nos casos de HIP associado ao uso de heparina, usar o sulfato de protamina em infusão EV lenta (máximo de 50 mg em 10 minutos), conforme a dose de heparina previamente administrada.
- e. Para casos de trombocitopenia ou deficiências de fatores de coagulação, é indicada a transfusão de plaquetas ou reposição específica dos fatores deficitários.

Avaliação da neurocirurgia

1. Em casos de hematoma com volume > 30 mL.
2. Em casos de sangramento intraventricular.
3. Em presença de hemorragia subaracnóidea concomitante.
4. Quando escore de AVCH ≥ 2 .
5. Em casos de piora do estado neurológico por expansão do volume do hematoma.
6. Em casos de hematomas cerebelares.

Necessidade de angiografia cerebral

1. Pacientes jovens com hematomas não hipertensivos.
2. Presença de hemorragia subaracnóidea concomitante.
3. Presença na TC de crânio de imagem sugestiva de aneurisma, MAV ou tumor.

Tomografias de controle

1. Repetir, de preferência, 24 horas após a admissão e antes da alta hospitalar.
2. Durante a internação, em caso de piora neurológica ou alterações da pressão intracraniana, a neuroimagem deve ser solicitada.

Tratamento clínico

Nenhuma terapia clínica ou neurocirúrgica específica demonstrou eficácia no tratamento do HIP em estudos de fase 3. O estudo Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) foi um estudo de fase 3, multicêntrico, prospectivo e randomizado, que avaliou a utilização de FVIIa na fase aguda de

tratamento do HIP. Apesar de a medicação ter sido eficaz na redução da expansão do volume do hematoma, não demonstrou melhores desfechos clínicos nos pacientes tratados.

O manejo agressivo da pressão arterial na fase aguda de tratamento do HIP, com alvo de pressão sistólica em 110 mmHg, e o seu impacto na prevenção da expansão do hematoma foram inicialmente avaliados em alguns estudos clínicos, como o Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT), e serão mais bem avaliados nos estudos de fase 3 INTERACT 2 e ATACH-2, ambos em andamento.

Tratamento cirúrgico

Várias linhas de tratamento cirúrgico vêm sendo testadas nos últimos anos, entre neurocirurgia minimamente invasiva, neuroendoscopia e uso de doses baixas de trombolítico intraventricular. O estudo Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial (STICH) comparou o tratamento cirúrgico *versus* tratamento conservador nas primeiras 72 horas. Apesar de a cirurgia não ter apresentado superioridade, os pacientes mais jovens e a localização lobar do hematoma tiveram melhor prognóstico com a cirurgia. O estudo CLEAR está em andamento avaliando a administração do trombolítico ativador do plasminogênio tissular recombinante (rTPA) no sangramento intraventricular. Atualmente, o estudo STICH 2 para hematomas lobares, o CLEAR 3 para os sangramentos intraventriculares e o estudo Minimally Invasive Surgery plus rTPA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE) estão avaliando a cirurgia estereotáxica nos hematomas profundos. Séries recentes não randomizadas de manejo por cirurgia endoscópica têm mostrado resultados animadores, e uma recente metanálise revisando 10 estudos clínicos mostrou menor dependência e mortalidade (razão de chance [RC] de 0,71) com o tratamento cirúrgico.

Atualmente, a abordagem cirúrgica deve ser considerada:

- a. Nos hematomas cerebelares com mais de 3 cm de diâmetro, quando há sinais de deterioração neurológica, compressão do tronco cerebral ou hidrocefalia obstrutiva. A craniotomia com drenagem do hematoma é a medida de emergência a ser adotada. Nestes casos, a derivação ventricular externa isoladamente pode, inclusive, favorecer uma herniação ascendente, não sendo uma medida recomendada.
- b. Nos hematomas lobares com mais de 30 ml, superficiais, com até 1 cm de distância da calota craniana. Nesta situação, a drenagem com craniotomia aberta é a técnica recomendada.
- c. Nas hemorragias intraventriculares volumosas, com inundação do III e IV ventrículos, por causa dos riscos de hidrocefalia obstrutiva e consequente hipertensão intracraniana.

REFERÊNCIAS

Anderson, CS, Huang, Y, Arima, H, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematoma edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke*. 2010; 41:307.

Ariesen, MJ, Claus, SP, Rinkel, GJ, Algra, A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003; 34:2060.

Biffi, A, Halpin, A, Towfighi, A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010; 75:693.

Broderick, J, Conolly, S, Feldmann, E, Hanley, D, Kase, C, Krieger, D, Mayberg, M, Morgenstern, L,

Ogivilly, CS, Vespa, P, Zuccarello, M. Guidelines for management of intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure research Council, and the Quality of Care and Outcomes in research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007; 38:2001–2023.

Brott, T, Broderick, J, Kothari, R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997; 28:1–5.

Cordonnier, C, Al-Shahi Salman, R, Wardlaw, J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007; 130:1988.

Delgado Almandoz, JE, Yoo, AJ, Stone, MJ, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke*. 2009; 40:2994.

EUSI. Recommendations for the management of intracranial hemorrhage – Part 1: Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 22:294–316.

Fazekas, F, Kleinert, R, Roob, G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20:637.

Furie, KL, Kasner, SE, Adams, RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011; 42:227.

Garcia, JH, Ho, KL. Pathology of hypertensive arteriopathy. *Neurosurg Clin N Am*. 1992; 3:497.

Hemphill, JC, 3rd., et al. The ICH Score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32:891–897.

Kazui, S, Minematsu, K, Yamamoto, H, et al. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*. 1997; 28:2370–2375.

Kothari, RU, Brott, T, Broderick, JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996; 27:1304–1305.

Lovelock, CE, Cordonnier, C, Naka, H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010; 41:1222.

Mayer, SA, Brun, NC, Begtrup, K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008; 358:2127.

Mendelow, AD, Gregson, BA, Fernandes, HM, Murray, GD, Teasdale, GM, Hope, DT, et al. STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet*. 2005; 365(9457):387–397.

Morgenstern, L, Hemphill, J, III., Anderson, C, Becker, K, Broderick, J, Conolly, S, et al. On behalf of the Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; 41:2108.

Pontes-Neto, O, Oliveira-Filho, J, Valiente, R, Friedrich, M, Pedreira, B, Castelo, B, et al. Comitê Executivo da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e Departamento Científico de Doenças Cerebrovasculares da Academia Brasileira de Neurologia. Diretrizes para o manejo de pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral espontânea. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 67(3-B), 2009.

Prasad, K, Mendelow, AD, Gregson, B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. [CD000200.].

Qureshi, A, Mendelow, AD, Hanley, D. Intracerebral hemorrhage. *Lancet*. 2009; 373:1632–1644.

Sacco, S, Marini, C, Toni, D, et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009; 40:394.

Valiente, RA, Miranda-Alves, MA, Brucki, SMD, Rocha, MSG, Massaro, AR, et al. Time of hospital arrival of intracerebral hemorrhage: an opportunity for combined interventions. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26:40–48.

Valiente RA, Miranda-Alves MA, Brucki SMD, Rocha MSG, Massaro AR, et al. ICH Score assessment in acute intracerebral hematoma: The importance of hematoma enlargement. European Stroke Conference; 2005.

Vereecken, KK, Van Havenbergh, T, De Beuckelaar, W, Parizel, PM, Jorens, PG. Treatment of intraventricular hemorrhage with intraventricular administration of recombinant tissue plasminogen activator. A clinical study of 18 cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108:451–455.

CAPÍTULO 34

Trombose Venosa Cerebral

Aurélio Pimenta Dutra e Ayrton Roberto Massaro

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença cerebrovascular causada por oclusão dos seios venosos e/ou das veias cerebrais por trombos, afetando, principalmente, indivíduos jovens. Apesar dos avanços no reconhecimento dos pacientes com TVC nos últimos anos, o diagnóstico e o tratamento podem ser difíceis devido às diferentes manifestações clínicas, diversidade dos fatores de risco predisponentes e pela ausência de uma uniformidade de tratamento. No entanto, entre as doenças cerebrovasculares, a TVC se caracteriza pelo maior potencial de recuperação neurológica dos seus pacientes, particularmente se o tratamento proposto for realizado precocemente, evitando-se as principais complicações neurológicas.

EPIDEMIOLOGIA

A TVC é uma doença cerebrovascular rara, que acomete cerca de cinco pessoas para cada 1 milhão de habitantes, correspondendo cerca de 0,5%-1% das doenças cerebrovasculares. A prevalência e a incidência da TVC no mundo não são definitivamente conhecidas. No estudo Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (VENOPORT), uma série portuguesa, Ferro *et al.*, no intervalo de 3 anos, observaram uma incidência de 0,22 casos a cada 100.000 indivíduos por ano.

A TVC é mais frequente em indivíduos jovens, sendo que a idade média varia entre 25 a 40 anos. Cerca de 78% dos pacientes que participaram do International Study on Cerebral Venous and Dural Sinuses Thrombosis (ISCVT) tinham menos de 50 anos. Existe um predomínio da TVC no sexo feminino, provavelmente associado aos fatores de risco intrínsecos deste grupo como o uso de anticoncepcionais, a gestação e o puerpério. Um estudo canadense, que avaliou a TVC em crianças e indivíduos menores que 18 anos, constatou uma incidência de 0,67 casos a cada 100.000 crianças por ano, dos quais 50% eram neonatos.

As diferenças étnicas entre os pacientes com TVC foram analisadas em um estudo brasileiro, que observou um prognóstico menos favorável entre os pacientes afrodescendentes, provavelmente relacionado com uma distribuição heterogênea dos fatores predisponentes.

FISIOPATOLOGIA DA TVC

O sistema venoso cerebral é composto por um sistema venoso superficial e outro profundo, que envolve veias e seios durais. Os seios durais são formações avasculares que se localizam no interior da dura-máter. O sistema venoso profundo consiste em alguns seios, como o sagital inferior, além das veias, como as cerebrais internas e basais de Rosenthal. Como ocorre no sistema arterial, há variações anatômicas importantes, como a presença de assimetrias ou hipoplasias de segmentos venosos.

Os três principais mecanismos envolvidos na trombose estão descritos na tríade de Virchow: a estase sanguínea; as mudanças na composição do sangue e as alterações na parede do vaso. Na fase

aguda, o trombo é vermelho, evoluindo para um trombo com tecido fibroso e, em alguns casos, mostrando sinais de recanalização. Vários fatores estão envolvidos na lesão encefálica associada à TVC, incluindo a pressão dentro do sistema venoso intracraniano, a obstrução do fluxo do sistema venoso intracraniano, a presença de colaterais, o grau de oclusão, a presença de edema e a lesão isquêmica ou hemorrágica.

FATORES PREDISPONENTES E ETIOLÓGICOS

Na maioria das vezes, a etiologia da TVC é multifatorial, e a identificação de uma causa ou fator predisponente não deve impedir a investigação completa do caso. Múltiplos fatores predisponentes estão associados à TVC, sendo que alguns são transitórios e reversíveis. Entre esses fatores, encontram-se: condições clínicas preexistentes (p. ex.: trombofilias, doenças autoimunes); situações transitórias (p. ex.: gravidez, desidratação, infecção); medicamentos (p. ex.: anticoncepcionais); ou mesmo eventos acidentais (p. ex.: trauma).

Estados protrombóticos

Os estados protrombóticos constituem o fator de risco mais estudado nos pacientes com TVC. No estudo ISCVT, 34% dos pacientes com TVC apresentavam uma condição protrombótica adquirida ou hereditária.

- Deficiência de proteínas C, S e antitrombina III – responsáveis por uma pequena parcela dos casos com TVC, cada uma acomete cerca de 2% dessa população, de acordo com uma série europeia.
- Resistência à proteína C ativada (RPCA) e fator V de Leiden (FVL) – O FVL é responsável por 14% a 20% dos casos de TVC nas séries europeias. No Brasil, um estudo avaliou as diferenças étnicas entre os pacientes com TVC e notou uma frequência menor de FVL em afrodescendentes do que a descrita na literatura.
- Mutação 20210 GA do gene da protrombina – encontra-se entre as principais trombofilias associadas à TVC. No Brasil, foram encontradas também diferenças entre os grupos étnicos quanto à frequência dessa mutação em pacientes com TVC.
- A hiper-homocisteinemia é um fator de risco para trombose venosa profunda e acidente vascular cerebral, mas sua relação com a TVC ainda não está esclarecida. A mutação C677T do gene da metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) prejudica o metabolismo da homocisteína e pode levar à hiper-homocisteinemia, mas a concentração é também dependente da quantidade de folato sérico. A hiper-homocisteinemia pode ter outras causas como: deficiência de vitamina B₁₂; deficiência de vitamina B₆; insuficiência renal; hipotireoidismo; idade e tabagismo.
- Gravidez e puerpério – Durante a gravidez e por 6 a 8 semanas após o parto, as mulheres apresentam um risco elevado de eventos trombóticos venosos. A TVC é mais frequente no terceiro trimestre da gravidez. Os fatores de risco associados durante a fase de maior risco de TVC são idade materna e cesariana, além da presença de hipertensão arterial, infecções e vômitos frequentes. A presença de hiper-homocisteinemia em mulheres grávidas pode elevar o risco de TVC.
- Doenças sistêmicas – neste grupo, estão as síndromes paraneoplásicas, doenças inflamatórias, vasculites, a síndrome antifosfolípide secundária ao lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome antifosfolípide primária. Cerca de 6% dos pacientes com TVC no estudo ISCVT apresentavam anticorpos antifosfolípidos. Os pacientes com TVC associada a neoplasias podem apresentar estados de hipercoagulabilidade, ou mesmo compressão ou invasão direta do tumor nos seios venosos. Certos agentes quimioterápicos ou hormonais utilizados para o tratamento das neoplasias podem também

aumentar o risco de TVC.

- Medicamentos – os anticoncepcionais orais são a principal classe de medicamentos associados ao aumento do risco de trombozes venosas sistêmicas. Eles elevam o risco de TVC isoladamente ou em associação a outros fatores, como a presença de trombofilias. Esses achados devem servir de alerta aos médicos prescritores de anticoncepcionais orais para mulheres em idade fértil. Outros medicamentos podem estar associados ao aumento do risco de TVC, entre eles encontram-se os corticosteroides, os hormônios androgênicos, a eritropoetina, a talidomida e os fitoestrógenos.
- Doenças hematológicas – neste subgrupo, estão incluídas, entre outras causas: eritrocitoses primárias (policitemia) e secundárias (poliglobulia); plaquetoses; anemia falciforme; leucemias (leucemia mieloide aguda pró-mielocítica); anemia ferropriva e trombocitemia essencial.

Outros fatores predisponentes

- Distúrbios do fluxo venoso – os principais fatores associados são: desidratação frequente em recém-nascidos; malformações arteriovenosas; fistulas durais e obstrução por compressão local.
- Infecção – As infecções de ouvido médio e mastoide são a maioria dos casos de TVC associados à infecção e resultam em trombose do seio lateral e veia jugular. A trombose de seio cavernoso é quase sempre causada por infecções bacterianas dos seios ou dentárias. Os casos de TVC relacionados com a infecção são graves em função do risco de complicações sistêmica.
- Inflamação – Doença de Behçet é uma doença rara, crônica, inflamatória e multissistêmica, de causa desconhecida. A TVC é uma manifestação neurológica frequente entre os pacientes com Doença de Behçet, e quando tratada precocemente, apresenta prognóstico favorável.
- Entre outros fatores associados à TVC e descritos em relatos de casos, encontram-se: hipotensão intracraniana espontânea, punção liquórica, síndrome nefrótica.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sinais e sintomas da TVC fazem parte de um espectro clínico inespecífico presente também em outras doenças clínicas e neurológicas. Entre esses, destaca-se a cefaleia, o sintoma mais comum da TVC, presente em quase 90% dos pacientes. A cefaleia da TVC é, frequentemente, difusa e progressiva, podendo durar semanas, o que dificulta o diagnóstico nos serviços de emergência, que muitas vezes erroneamente diagnosticam esse casos como estados enxaquecosos. Está frequentemente relacionada com o aumento da pressão intracraniana e, em uma minoria de casos, com elevação significativa da pressão intracraniana, pode-se apresentar como cefaleia tipo *thunderclap*, simulando a cefaleia característica da hemorragia subaracnóidea. Em cerca de 25% dos pacientes com TVC, a cefaleia pode ser isolada, sem déficit neurológico focal ou presença de papiledema, o que dificulta o diagnóstico etiológico.

A presença de déficit neurológico focal frequentemente está associada a lesões parenquimatosas isquêmicas ou hemorrágicas da TVC. Geralmente, os mais frequentes são os déficits motores e a afasia, contudo podem ainda estar presentes déficits sensitivos e cognitivos. Alterações da consciência geralmente estão associadas à hipertensão intracraniana grave ou trombose do sistema venoso profundo e indicam prognóstico neurológico menos favorável. Uma das características clínicas que diferenciam a TVC de outras doenças cerebrovasculares é a presença de elevada frequência de crises epiléticas (40%), geralmente focais, com ou sem generalização secundária. As manifestações neuro-oftalmológicas são importantes e frequentes. Entre elas, destaca-se o papiledema.

A partir do conjunto dos principais sinais e sintomas neurológicos, pode-se identificar as principais síndromes neurológicas associadas a TVC.

- Hipertensão intracraniana isolada – caracterizada pela presença de cefaleia associada a náuseas ou vômitos de déficit visual transitório, papiledema e, em alguns casos, paresia de nervo abducente, sem outros sinais focais. É observada em até 40% dos casos de TVC, e geralmente apresenta uma evolução favorável.
- Encefalopatia subaguda – alteração progressiva da consciência, geralmente sem sinais focais claros ou outros sintomas de hipertensão intracraniana, mimetizando encefalite ou quadro metabólico.
- Síndrome focal – caracterizada por déficit neurológico focal ou crise epiléptica focal em associação a cefaleia e alteração da consciência. O déficit pode ser permanente ou transitório, mimetizando uma aura de enxaqueca ou um ataque isquêmico transitório. Em alguns casos, o quadro tem início insidioso, mimetizando tumor ou abscesso.
- Oftalmoplegia dolorosa – comprometimento dos nervos III (oculomotor), IV (troclear) e VI (abducente) e proptose em pacientes com trombose do seio cavernoso.
- Outras manifestações – hemorragia subaracnóidea que simula ruptura de aneurisma, déficit focal recorrente, amnésia global transitória, confusão e distúrbios psiquiátricos isolados com sintomas psicóticos, confundido em pacientes no puerpério com quadro de transtorno psicótico pós-parto.

A TVC, geralmente, apresenta uma progressão dos sinais e sintomas neurológicos, e de acordo com essa evolução, o diagnóstico pode ser mais tardio. No estudo ISCVT, o intervalo de tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico foi considerado agudo (dentro de 48 horas) em 37% dos pacientes com TVC. A maioria desses (56%) foi diagnosticada em um intervalo subagudo (48 horas a 30 dias), e cerca de 7%, em uma fase crônica.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL

Em pacientes com suspeita de TVC, devem ser realizados exames laboratoriais de rotina, incluindo hemograma, coagulograma e provas inflamatórias. Além disso, devem ser analisadas também as potenciais condições protrombóticas que podem estar associadas, e, se diagnosticadas, necessitam de tratamento específico, como processos inflamatórios e infecciosos. Nos casos de cefaleia a esclarecer e tomografia de crânio sem anormalidades, o exame do líquido cefalorraquidiano torna-se útil para o diagnóstico de TVC, especialmente se for detectada elevação da pressão líquórica. Além disso, esse exame pode fornecer informações adicionais nos casos de processos inflamatórios ou infecciosos associados à TVC. A dosagem do dímero D abaixo de 500 mg/mL na trombose venosa de membros inferiores e tromboembolismo pulmonar tem alto valor preditivo negativo. A concentração do dímero-D também aumenta na TVC. Um valor normal pode indicar uma baixa probabilidade de TVC, contudo, se houver uma suspeita clínica, esse achado isolado não deve ser levado em consideração para se prosseguir a investigação. Vários fatores podem estar associados a achados falsos negativos do dímero-D, entre eles, a extensão do trombo e o tempo de duração da doença.

DIAGNÓSTICO NEURORRADIOLÓGICO

O exame inicial na emergência para o diagnóstico diferencial de TVC é, geralmente, a tomografia de crânio, utilizada para avaliar os pacientes atendidos no pronto-socorro com queixas frequentes, como cefaleia. Dessa forma, é importante avaliar quais os sinais tomográficos sugestivos de TVC, além dos possíveis diagnósticos diferenciais que excluem essa doença. Entretanto, a tomografia de crânio apresenta-se alterada em apenas 30% dos casos com TVC. As lesões isquêmicas, quando presentes, apresentam um importante componente de edema cerebral em associação frequente a hemorragias. Essas lesões diferem das lesões isquêmicas decorrentes do comprometimento arterial, pois não se restringem a um território arterial conhecido. O trombo, geralmente, apresenta modificações das suas

características de imagem a depender do tempo de lesão.

Entre os sinais que contribuem para o diagnóstico de TVC pela tomografia de crânio, encontram-se os sinais diretos:

- Sinal do triângulo denso – representa seio sagital superior trombosado, sinal raro ([Figura 34.1](#)).

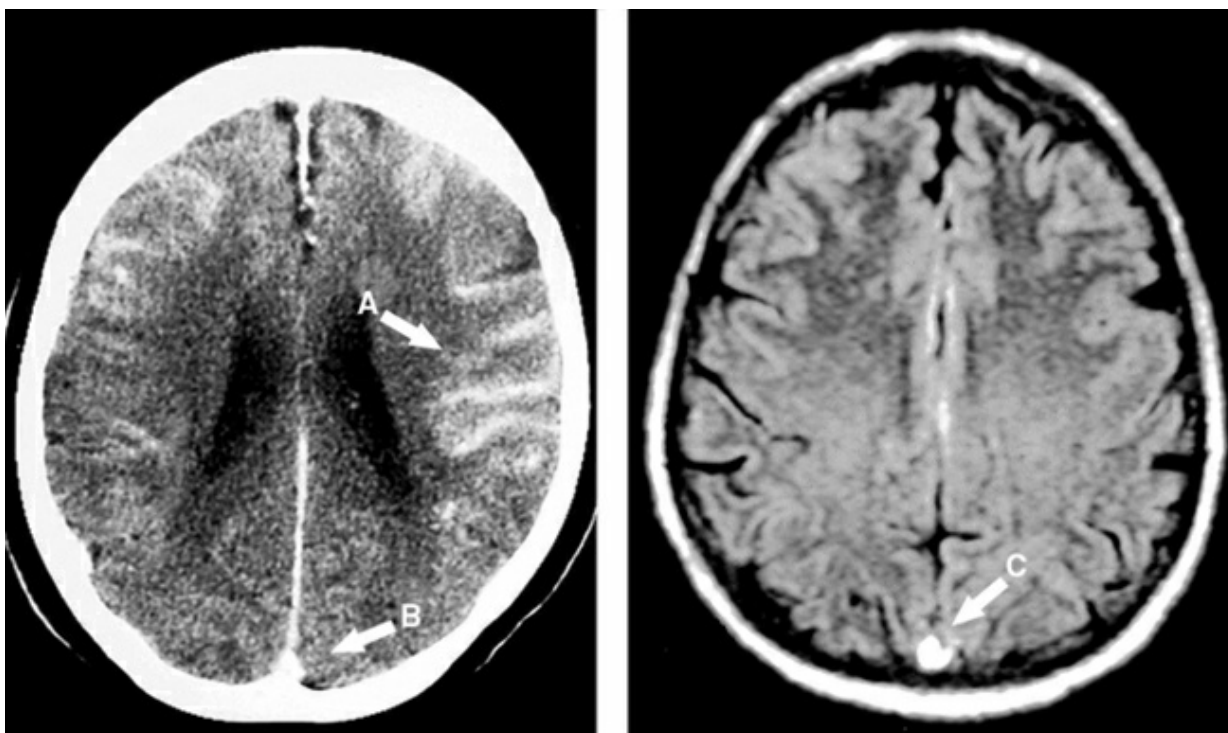


FIGURA 34.1 Tomografia de crânio sem contraste com evidência de hemorragia subaracnóidea (seta A) e sinal do triângulo denso (seta B). Trombo em topografia de seio sagital superior visto na ressonância magnética (FLAIR) (seta C).

- Sinal da corda – representa trombose de veias corticais, também raro ([Figura 34.2](#)).

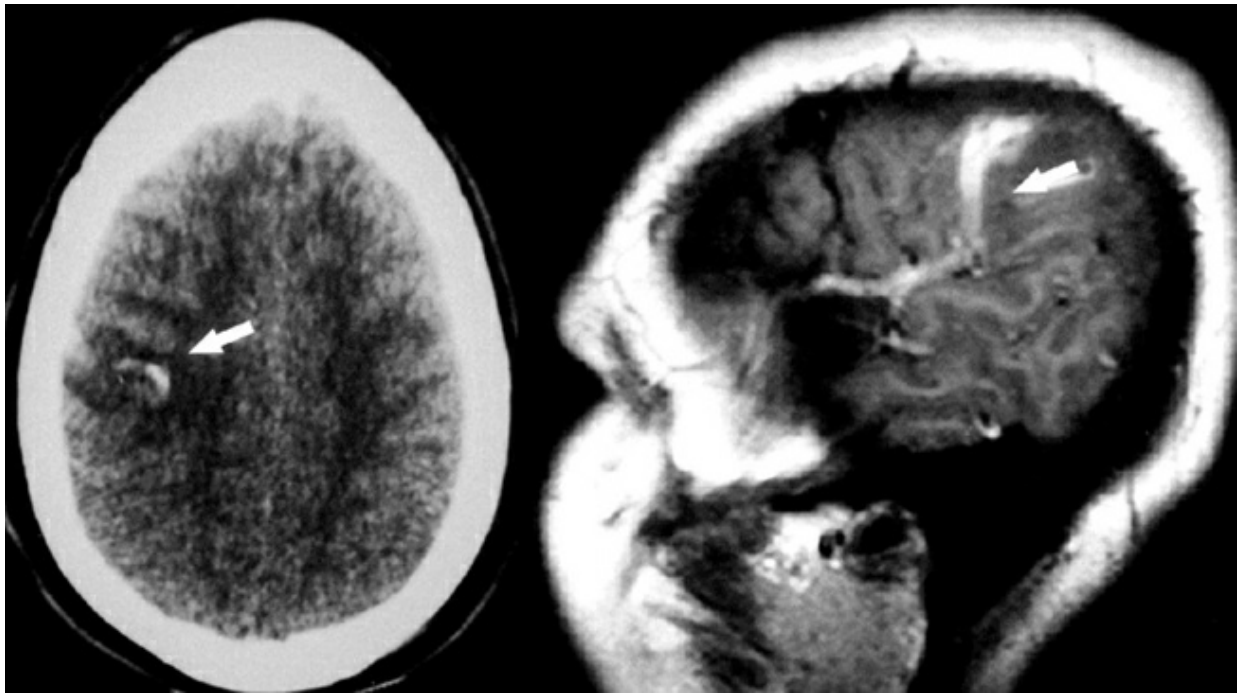


FIGURA 34.2 Tomografia de crânio sem contraste com evidência do sinal da corda (seta). Imagem melhor da trombose de veia em ressonância magnética (T1).

- Sinal do delta vazio – falha de enchimento na região da tórula que aparece como imagem negativa após injeção de contraste. Pode ser observado entre 15% e 35% dos casos, havendo, portanto falsos positivos por duplicação do terço posterior do seio sagital superior ([Figura 34.3](#)).



FIGURA 34.3 Tomografia de crânio com contraste com evidência do sinal do delta vazio (seta).

- Hiperatenuação espontânea do sistema venoso profundo – pode ser encontrada com certa frequência nos casos de TVC do sistema venoso profundo, principalmente seio reto e veia de Galeno.

Dentre os sinais indiretos e menos específicos, incluem-se:

- Edema cerebral – pode ser difuso ou localizado ([Figura 34.4](#)).

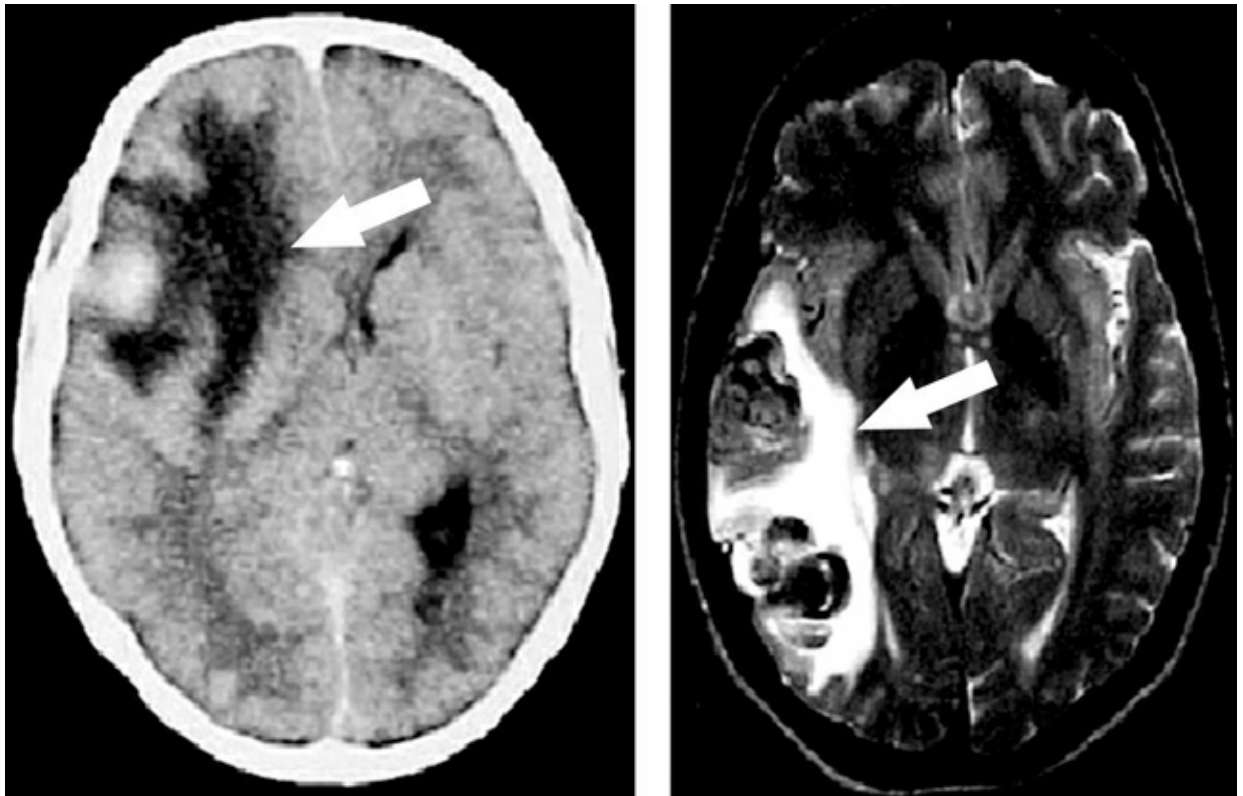


FIGURA 34.4 Tomografia de crânio e ressonância magnética (T2) com evidência de lesão hemorrágica e edema cerebral.

- Hematomas e hemorragias ([Figuras 34.1 e 34.4](#)).
- Infartos venosos isquêmicos – não obedecem ao padrão de distribuição de irrigação arterial ([Figura 34.5](#)).

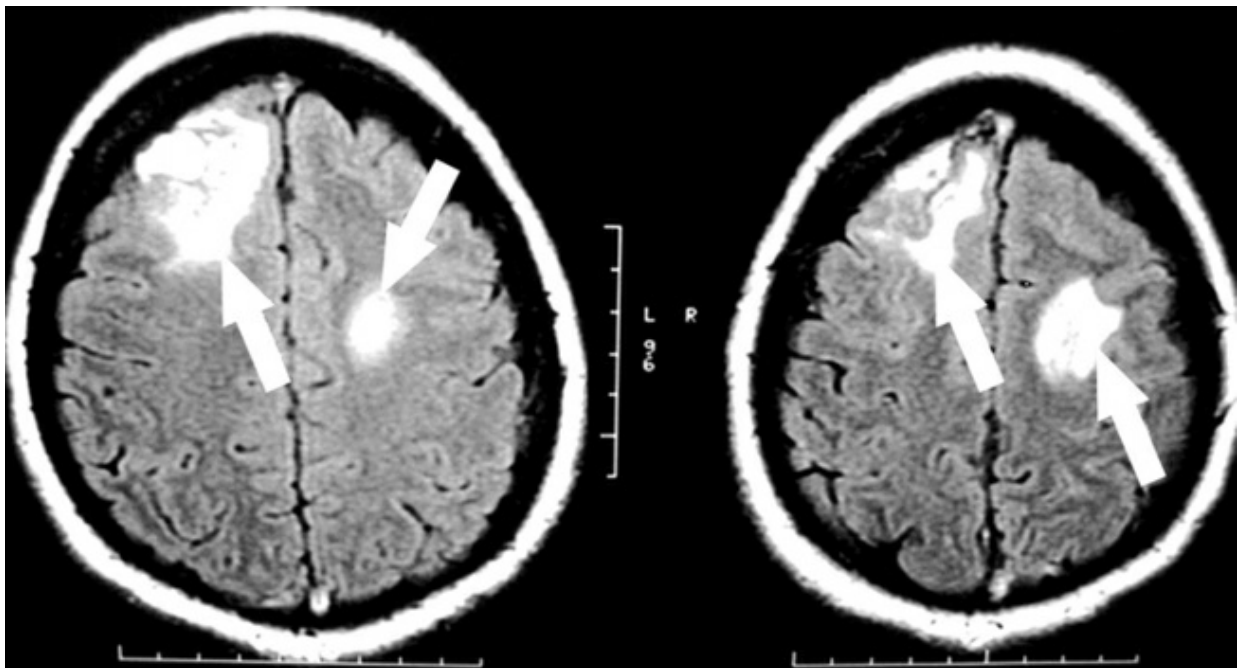


FIGURA 34.5 Ressonância magnética (FLAIR) com evidência de lesões isquêmicas e seio sagital superior hiperintenso.

- Realce da tenda do cerebelo e estruturas da dura-máter – sugere congestão venosa.

A ressonância magnética é o exame de escolha para o diagnóstico e seguimento da TVC. Permite observar com mais detalhe o trombo nos seios venosos e as alterações teciduais encontradas na TVC. Para o diagnóstico da TVC por meio da ressonância magnética, é importante pesquisar imagens sugestivas de trombose na projeção dos seios venosos ou veias cerebrais em, pelo menos, duas aquisições diferentes. As mais utilizadas são as imagens pesadas em T1, T2, FLAIR e gradiente-echo ([Figuras 34.1](#), [34.2](#), [34.4](#) e [34.5](#)). As alterações do trombo podem variar de acordo com o tempo de diagnóstico e sequências realizadas. Os estudos venográficos não invasivos, realizados pela angiotomografia ou pela angiorressonância magnética, permitem complementar o estudo e devem ser realizados nos pacientes com suspeita de TVC, especialmente se a ressonância magnética não esclareceu o diagnóstico ou apresentou resultado falso negativo ([Figura 34.6](#)).

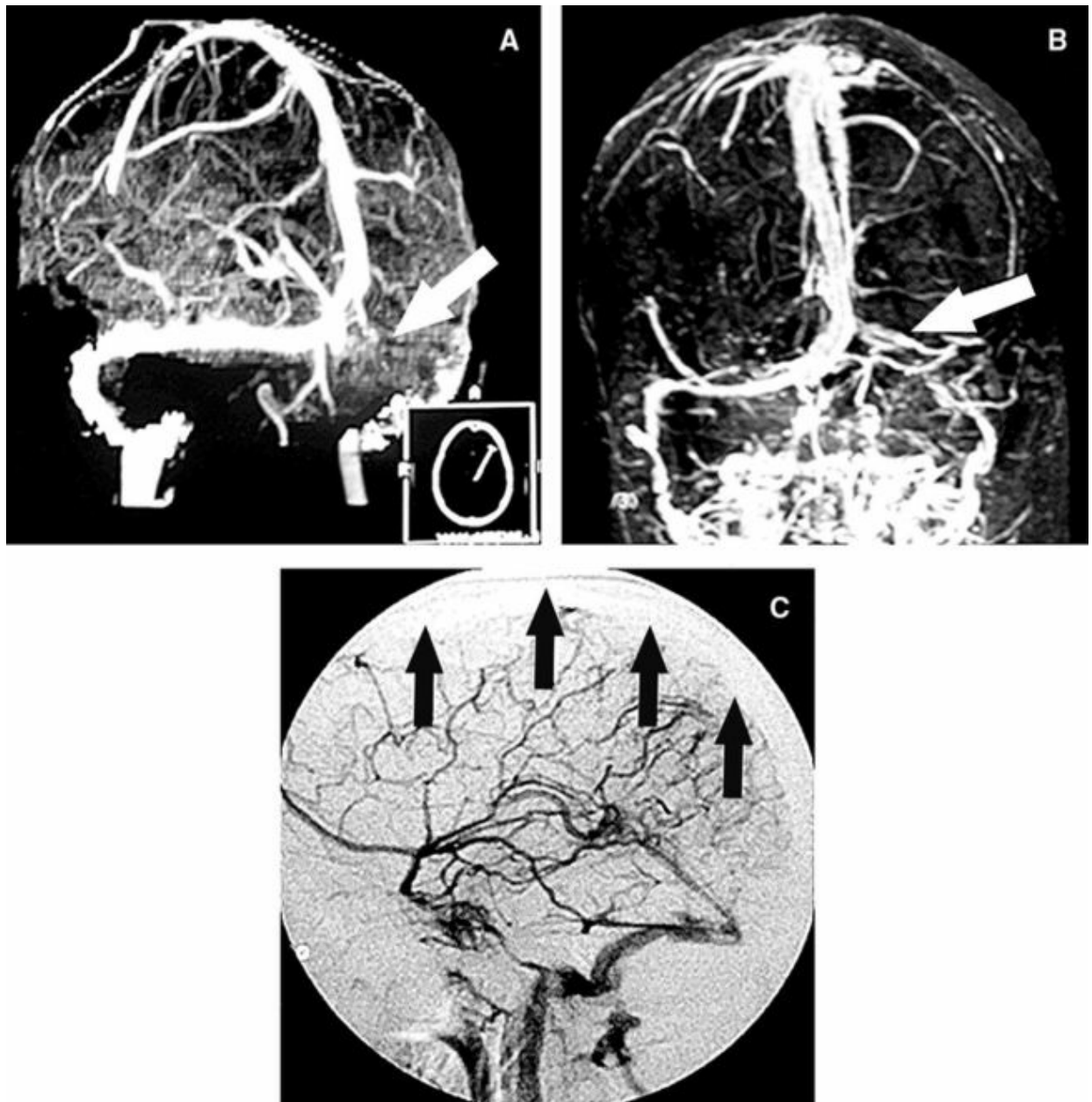


FIGURA 34.6 (A) angiografia venosa por tomografia evidencia falha de enchimento do seio transverso direito. (B) Angiografia venosa por ressonância magnética que mostra irregularidades e falha de enchimento no seio transverso direito. (C) Angiografia cerebral por cateterismo que demonstra falha de enchimento do seio sagital superior.

A angiografia cerebral por cateterismo deve ser reservada para os casos com diagnóstico inconclusivo após a investigação não invasiva. As informações obtidas pelas falhas de enchimento dos seios e/ou veias cerebrais podem ser úteis, principalmente, para o esclarecimento de trombooses venosas focais, como das veias corticais (Figura 34.6).

TRATAMENTO

Devido às potenciais complicações clínicas e neurológicas durante a fase inicial de tratamento, os pacientes com TVC se beneficiam do atendimento integrado em unidades neurológicas especializadas, como neuro UTI ou unidade de acidente vascular cerebral (AVC).

Anticoagulação

O objetivo principal do uso de anticoagulante é obter a melhora do paciente, prevenir a propagação do trombo, tratar o estado protrombótico para evitar a recorrência da TVC e de outros eventos trombóticos e recanalizar o seio ou veia trombosada. No entanto, há riscos de complicações hemorrágicas, frequentemente presentes nos pacientes com TVC.

Apesar dos escassos estudos observacionais e randomizados, duas recentes diretrizes internacionais confirmam o benefício da anticoagulação com heparina no tratamento durante a fase aguda da trombose venosa cerebral, mesmo na presença de infarto venoso hemorrágico.

A heparina utilizada pode ser tanto a não fracionada (HNF) como a de baixo peso molecular (HBPM). Há controvérsias sobre a melhor escolha: uma das diretrizes enfatiza o uso da HNF pela possibilidade de suspensão rápida em caso de complicações hemorrágicas ou necessidade de intervenções cirúrgicas; por outro lado, uma análise recente do estudo ISCVT sugere o maior benefício da HBPM. Após a estabilização clínica e neurológica inicial, o paciente deve continuar a anticoagulação com o uso oral de varfarina em dose ajustada até alcançar valores entre 2 e 3 na relação normatizada internacional (RNI). A duração da anticoagulação deve levar em consideração os fatores predisponentes e etiológicos associados. Os pacientes que apresentam fatores transitórios recebem anticoagulação de 3 a 6 meses, já os que apresentam condições com maior risco de recorrência podem necessitar um tempo maior (6 a 12 meses) ou até indefinido quando ocorrer a presença de trombofilias hereditárias ou múltiplos fatores predisponentes.

O uso de HBPM é indicado para o tratamento de TVC durante a gravidez. A história clínica de TVC não contraindica uma gravidez, no entanto, tais pacientes devem ser orientadas pelos especialistas para o uso profilático de HBPM durante a gravidez e no período pós-parto.

Trombólise

A trombólise endovascular é um opção restrita a pacientes com pior prognóstico ou com piora clínica apesar do uso de anticoagulação. Não existem estudos randomizados que orientem essa terapêutica, com base em uma pequena casuística de casos. Há vários procedimentos endovasculares propostos na literatura, incluindo trombólise ou trombectomia. Uma revisão sistemática relata uma avaliação em 169 casos selecionados, nos quais, apesar dos benefícios, o risco de hemorragia cerebral foi associado a prognóstico desfavorável.

Antiagregantes plaquetários

Não existe evidência da eficácia de seu uso em pacientes com TVC aguda e subaguda.

Tratamento da hipertensão intracraniana

Os pacientes com TVC que, apesar do tratamento anticoagulante, apresentam piora dos sintomas visuais devem ser rapidamente tratados para a redução da pressão intracraniana. Para isso, e somente quando permitida pelos aspectos de imagem, pode ser utilizada a punção liquórica repetida e acetazolamida. Em raros casos, há necessidade de uma derivação lombo-peritoneal. A decisão para esses procedimentos afetará o uso contínuo da anticoagulação, contudo a interrupção é temporária e necessária. A cirurgia de fenestração da bainha do nervo óptico pode ser proposta nos casos refratários aos procedimentos acima. O uso de corticosteroides deve ser limitado às indicações de tratamento da doença de base.

A presença de grave hipertensão intracraniana precoce, sem resposta ao tratamento clínico, está associada a um prognóstico desfavorável. Estes pacientes com TVC e edema maligno devem ser rapidamente monitorados, pois podem beneficiar-se da craniectomia descompressiva, com redução da mortalidade e melhora funcional. Em raros casos, há necessidade, ainda, de evacuação de hematoma parenquimatoso cerebral associado a grave efeito expansivo.

Uso de medicamentos antiepilépticos

Os medicamentos antiepilépticos devem ser utilizados em casos de crises epiléticas, manifestação clínica frequente dos pacientes com TVC. No entanto, na ausência de crise epilética, o uso profilático desses medicamentos não é recomendado.

Tratamento etiológico

A possível etiologia ou fator predisponente da TVC deve sempre ser avaliada para a indicação de um tratamento adequado. Em algumas etiologias, como as infecciosas, há necessidade obrigatória do uso de antibioticoterapia e, em alguns casos, até mesmo a abordagem cirúrgica do sítio da infecção. Em outras, há necessidade da orientação familiar, como nas trombofilias hereditárias. Algumas estão associadas às causas limitadas, como a gravidez e o puerpério. Devido ao grande espectro das possíveis etiologias, há necessidade de uma orientação multiprofissional e disciplinar entre neurologistas, hematologistas, reumatologistas, enfermeiros e profissionais de reabilitação.

Prognóstico

A TVC pode levar ao óbito ou à incapacidade permanente, porém, na maioria dos casos, tem boa evolução. A mortalidade dos pacientes com TVC varia de 6% a 15% e, geralmente, decorre das lesões extensas associadas à hipertensão intracraniana. Entre os fatores associados à mortalidade precoce detectados pelo estudo ISCVT, destacam-se o rebaixamento do nível de consciência, a presença de trombose venosa profunda, a hemorragia intracerebral direita e as lesões de fossa posterior. Já a mortalidade tardia está associada às causas predisponentes da TVC.

Uma piora neurológica pode ocorrer em 23% dos pacientes e estar relacionada com rebaixamento do nível de consciência, novos episódios de crises epiléticas, aumento da cefaleia ou deterioração do déficit neurológico, incluindo perda da acuidade visual.

Entre os principais fatores envolvidos no prognóstico desfavorável em longo prazo da TVC e analisados pelo estudo ISCVT, destacam-se: idade acima de 37 anos; sexo masculino; alteração de consciência; hemorragia; trombose do sistema venoso profundo; infecção do sistema nervoso central (SNC) e neoplasia. Em um subgrupo de pacientes do ISCVT, os idosos foram analisados separadamente, e nesse estudo, a alteração de consciência foi o principal fator relacionado com o pior prognóstico.

Posteriormente, um estudo que avaliou um subgrupo de pacientes do ISCVT com TVC e hemorragia na fase aguda acompanhados por 6 meses mostrou que o pior prognóstico está relacionado com idade, sexo masculino, trombose do sistema venoso profundo ou do seio lateral direito e déficit focal.

Dois estudos brasileiros avaliaram alguns fatores envolvidos na evolução da TVC. Appenzeller *et al.* mostraram, em um estudo retrospectivo com 24 pacientes portadores de TVC, que os indivíduos que possuem trombofilia ou lesão parenquimatosa têm maior risco de permanecer com sequela neurológica incapacitante. Camargo *et al.*, em estudo prospectivo, analisaram as diferenças étnicas nos

pacientes com TVC e evidenciaram que pacientes afrobrasileiros têm evolução mais grave e possuem uma frequência maior de deficiência de proteína C na investigação das trombofilias hereditárias.

Algumas escalas avaliaram o escore de risco dos principais fatores descritos na literatura. Apesar de frequente, a recanalização da trombose não está relacionada com o prognóstico do paciente com TVC.

REFERÊNCIAS

Aguiar de, SD, Mestre, T, Ferro, JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2011. [in press.].

Appenzeller, S, Zeller, CB, Annichino-Bizzachi, JM, et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005; 107:371–378.

Bombeli, T, Basic, A, Fehr, J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol*. 2002; 70:126–132.

Bousser, MG, Ferro, JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007; 6:162–170.

Camargo, EC, Massaro, AR, Bacheschi, LA, et al. Ethnic differences in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 19:147–151.

Canhão, P, Cortesão, A, Cabral, M, et al. ISCVT Investigators. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke*. 2008; 39:105–110.

Canhão, P, Falcão, F, Ferro, JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15:159–166.

Canhão, P, Ferro, JM, Lindgren, AG, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005; 36:1720–1725.

Canhão, P, Ferro, JM, Lindgren, AG, Bousser, MG, Stam, J, Barinagarrementeria, F. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005; 36(8):1720–1725.

Cantú, C, Barinagarrementeria, F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium; review of 67 cases. *Stroke*. 1993; 24:1880–1884.

Coutinho, JM, Ferro, JM, Canhão, P, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2010; 41:2575–2580.

Coutinho, JM, Majoie, CB, Coert, BA, Stam, J. Decompressive hemicraniectomy in cerebral sinus thrombosis: consecutive cases series and review of the literature. *Stroke*. 2009; 40:2233–2235.

Cumurciuc, R, Crassard, I, Sarov, M, Valade, D, Bousser, MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1084–1087.

Davie, CA, O'Brien, P, Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:240–245

Dentali, F, Crowther, M, Ageno, W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral

vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2006; 107:2766–2773.

deVeber, G, Andrew, M, Adams, C, et al. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. *N Engl J Med*. 2001; 345:417–423.

Einhäulp, K, Stam, J, Boussier, MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010; 17:1229–1235.

Ferro, JM, Canhã, P, Boussier, MG, et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke*. 2005; 36:1927–1932.

Ferro, JM, Canhã, P, Stam, J, Boussier, MG, Barinagarrementeria, F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35:664–670.

Ferro, JM, Lopes, MG, Rosas, MJ, Ferro, MA, Fontes, J. Long-term Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13:272–278.

Gadelha, T, Andre, C, Juca, A, Nucci, M. Prothrombin 20210A and oral contraceptive use as risk factors for cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 19:49–52.

Giro, M, Ferro, JM, Canhã, P, et al. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007; 38:337–342.

Kosinski, CM, Mull, M, Schwarz, M, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke*. 2004; 35:2820–2825.

Lanska, DJ, Kryscio, RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*. 2000; 31:1274–1282.

Nagaraja, D, None, ML, Bharatkumar, VP, Christopher, R. Homocysteine, folate and vitamin B(12) in puerperal cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*. 2008; 272:43–47.

Saposnik, G, Barinagarrementeria, F, Brown, RD, Jr., et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42:1158–1192.

Strupp, M, Covi, M, Seelos, K, Dichgans, M, Brandt, T. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome: a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol*. 2002; 249:1123–1124.

Weih, M, Vetter, B, Castell, S, Ziemer, S, Kulozik, AE, Einhäulp, KM. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10:161–162.

Yuh, WT, Simonson, TM, Wang, AM, et al. Venous sinus occlusive disease: MR findings. *AJNR*. 1994; 15:309–316.

CAPÍTULO 35

Principais Indicadores para o Tratamento do Acidente Vascular Cerebral

Soraia Ramos Cabette Fabio e Sheila Maria Ouriques Martins

O desenvolvimento de indicadores e medidas de qualidade resulta de um processo contínuo, agregado a um conjunto de ações, que visam transformar as evidências científicas envolvendo o tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) em resultado prático para as instituições de saúde e, consequentemente, para o paciente.

Nos Estados Unidos, alguns estudos demonstraram a falta de uniformidade no atendimento em doenças cardiovasculares e AVC nas diferentes instituições de saúde. Como consequência, os pacientes receberam apenas uma parcela dos procedimentos com os quais poderiam ser beneficiados.

Visando o melhor aproveitamento dos investimentos em saúde e o melhor resultado na evolução do paciente, várias instituições de saúde (predominantemente nos EUA e Canadá), de diferentes formas, têm realizado um importante trabalho que inclui um conjunto de ações para promover e uniformizar a prática da medicina baseada em evidência: (1) apoio às descobertas científicas e às futuras gerações de profissionais de saúde e pesquisadores; (2) divulgação de informação científica; (3) desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências; (4) criação de indicadores e medidas de qualidade; (5) desenvolvimento de apoio à decisão clínica e ferramentas de melhoria da qualidade; e (6) desenvolvimento de campanhas direcionadas que podem levar ao melhor atendimento dos pacientes.

Indicadores e medidas de qualidade para o tratamento do AVC

Nos últimos anos, têm ocorrido muitos esforços na tentativa de uniformizar as definições para “qualidade de serviços de saúde e medidas relacionadas com a qualidade”. Em 2008, o American College of Cardiology e American Heart Association (ACC/AHA) Task Force on Performance Measures publicou uma classificação de instrumentos para medida de cuidados para as doenças cardiovasculares, na qual define como “instrumento de medida de qualidade” qualquer medida objetiva que tenha sido desenvolvida para “apoiar a autoavaliação e a melhora de qualidade do provedor, hospital e/ou sistema de saúde”. Nessa classificação, o termo “medida de performance ou desempenho” foi restringido àquele “instrumento de medida cujos atributos os tornem adequados para os relatórios públicos e outras formas de responsabilização, incluindo comparações diretas entre diferentes instituições ou serviços de saúde, provedores e, eventualmente, pagamento por desempenho”.

Os instrumentos de medida de qualidade podem ser divididos em quatro grupos: processo, estrutura, evolução e eficiência. As medidas de processo incluem o complexo sistema de prestação de serviços de saúde e seu fluxograma; as medidas estruturais focam as principais características da instituição de saúde, incluindo capacidade institucional, tamanho do hospital, disponibilidade de recursos (p. ex.: unidades de AVC, especialistas, protocolos específicos etc.) as medidas de evolução focam o resultado final do cuidado ou o efeito do processo de cuidado na vida e bem-estar do paciente ou da população, incluindo morte, incapacidade, estado funcional e qualidade de vida; as medidas de

eficiência incorporam a relação dos recursos financeiros com evolução.

No caso do AVC, por tratar-se de uma doença que provoca incapacidade funcional com comprometimento de qualidade de vida, as medidas de qualidade da evolução são particularmente relevantes.

Em 2000, o ACC/AHA publicou o “primeiro registro com sugestões de medidas e melhorias para a qualidade do tratamento para doença cardiovascular e AVC”, no qual foram incluídas: avaliações clínicas específicas (imagem cerebral, eletrocardiograma), terapia aguda (ativador do plasminogênio tissular recombinante [rtPA], ácido acetilsalicílico), terapia preventiva (terapia antitrombótica e educacional) e a necessidade de um plano de avaliação funcional e de reabilitação. Medidas estruturais incluíram a presença de unidade de AVC e equipe de AVC multidisciplinar. Medidas específicas de evolução incluíram prevenção de complicações (pneumonia, trombose venosa profunda), prevenção secundária (recorrência de AVC e infarto do miocárdio) e restituição funcional (incapacidade e qualidade de vida). Incluiu-se também a sugestão de que medidas de evolução deveriam ser realizadas 1 mês após a alta.

Paralelamente a esta publicação, Holloway *et al.* estudaram e identificaram várias medidas importantes na melhora da qualidade do cuidado ao paciente com AVC, principalmente o uso de antitrombóticos e anticoagulantes, a realização de exame de imagem carotídea e a presença de unidades de AVC.

Segundo o ACC/AHA, os processos de desenvolvimento, implementação e realização das medidas de desempenho incluem três fases principais: (1) identificar os dados a medir; (2) avaliar a acurácia e viabilidade da medida e (3) sistema de registro e mecanismo de implementação.

MEDIDAS DE DESEMPENHO CORRENTEMENTE UTILIZADAS

Nos últimos 5 anos, os Estados Unidos têm-se esforçado em adotar medidas de desempenho para avaliação e acreditação das instituições de saúde especializadas no atendimento ao paciente com AVC. Desde dezembro de 2009, o Stroke Performance Measure Consensus Group, com representantes do Joint Commission (TJC), American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) e Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estabeleceram diretrizes comuns para abstração e cruzamento das medidas das três instituições, o que resultou em dez medidas de performance consensuais ([Tabela 35.1](#)). Essas medidas derivaram, principalmente, das recomendações do Brain Attack Coalition e de outras diretrizes baseadas em evidência para a Certificação de Primary Stroke Centers. Elas haviam sido estabelecidas em conjunto pelo AHA/ASA, TJC e utilizadas por programas como Get With Guidelines for Stroke (GWTG – Stroke) e o CDC Paul Coverdell Registry.

Tabela 35.1

Medidas de desempenho ou performance correntemente utilizadas para qualificação dos centros especializados em tratamento de AVC nos EUA (CDC, AHA/GWTG, TJC, NQF)

Medida de Desempenho		Tipo de AVC
1	Profilaxia de TVP – deve ser iniciada, no máximo, até o segundo dia de internação	AVCI, AVCH
2	Prescrição de antitrombóticos na alta	AVCI, AIT
3	Prescrição de anticoagulantes na alta para pacientes com fibrilação atrial	AVCI, AIT
4	Uso de terapia trombolítica para pacientes com até 3 horas de início dos sintomas	AVCI
5	Uso de antitrombóticos – deve ser iniciado, no máximo, até o segundo dia de internação	AVCI, AIT
6	Alta com medicação redutora de colesterol – para pacientes com LDL > 100mg/dl ou para os quais não foi possível medir o LDL ou para aqueles em uso de redutores de colesterol antes da internação	AVCI, AIT
7	Avaliação de disfagia – utilizar protocolo simples de avaliação à beira do leito, antes de oferecer qualquer tipo de alimento, líquido ou medicamento, por via oral	AVCI, AVCH
8	Educação sobre AVC – durante a internação, pacientes e/ou cuidadores devem receber informação e/ou material didático contendo: fatores de risco para AVC, sinais de alerta, ativação do serviço médico de urgência, necessidade de seguimento após alta e medicações prescritas	AVCI, AVCH, AIT
9	Parar de fumar – durante a internação, pacientes ou cuidadores tabagistas devem ser orientados a cessar o hábito.	AVCI, AVCH, AIT
10	Indicar e garantir acesso a um programa de reabilitação	AVCI, AVCH

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; AHA/GWTG: American Heart Association/ Get with guidelines; TJC: Joint Commission; NQF: National Quality Forum; TVP: trombose venosa profunda; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; AVCH: acidente vascular cerebral hemorrágico; AIT: ataque isquêmico transitório; LDL: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

Até o momento, medidas de desempenho e, portanto, indicadores de qualidade, estão limitadas a tratamento agudo e baseados em hospitais, sendo necessário expandir esses indicadores para sistemas de atendimento multidisciplinar, cuidados e orientações após a alta e registros públicos, para melhor qualificação dos serviços de saúde no atendimento do AVC na sua globalidade.

No Brasil, não há ainda um sistema de avaliação com medidas de desempenho ou indicadores de qualidade para o tratamento do AVC, e os sistemas de acreditação hospitalar não preveem o AVC especificamente. De todo modo, as medidas de desempenho sugeridas na [Tabela 35.1](#) e no *Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke* (AHA/ASA) devem ser observadas nos hospitais brasileiros, visando melhorar a qualidade do atendimento a pacientes com AVC. Além disso, deve-se estimular a criação de um programa adequado à realidade nacional, de capacitação, avaliação institucional e acreditação, à semelhança do *Get With Guidelines for Stroke* Americano, objetivando um maior aproveitamento dos recursos públicos e privados em saúde.

REFERÊNCIAS

Adams, HP, del Zoppo, G, Alberts, MJ, Bhatt, DL, Brass, L, Furlan, A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke – a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Circulation*. 2007; 115:E478–E534.

Adams, HP, del Zoppo, G, Alberts, MJ, Bhatt, DL, Brass, L, Furlan, A, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke*. 2007; 38:1655–1711.

American Academy of Neurology. Stroke Quality Initiatives and Measurement Set. Disponível em: www.aan.com/go/practice/quality. [Acessado em: 3 Dez 2009.].

American Medical Association, National Committee for Quality Assurance. Physician Performance Measurement Set: Stroke and Stroke Rehabilitation. Disponível em: http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/summary/summary.aspx?doc_id_10247, 2006. [Acessado em: 11 Maio 2010.].

American Stroke Association. Get with the Guidelines – Stroke. Disponível em: http://strokeassociation.org/presenter.jhtml?identifier_3002728. [Acessado em: 7 Jul 2009.].

Bonow, RO, Masoudi, FA, Rumsfeld, JS, DeLong, E, Estes, NA, III., Goff, DC, Jr., et al. ACC/AHA classification of care metrics: performance measures and quality metrics: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:2113–2117.

Califf, RM, Peterson, ED, Gibbons, RJ, Garson, A, Jr., Brindis, RG, Beller, GA, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. *Integrating quality into the cycle of therapeutic development*. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1895–1901.

Centers for Disease Control and Prevention. The Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. Disponível em: www.cdc.gov/DHDS/stroke_registry.htm, March 13, 2008. [Acessado em: 12 Feb 2010.].

Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Physician Quality Reporting Initiative (PQRI). Disponível em: www.cms.hhs.gov/PQRI/01_Overview.asp#TopOfPage. [Acessado em: 16 Dez 2009.].

Department of Veterans Affairs. Stroke Queri (Quality Enhancement Research Initiative). Disponível em: www.queri.research.va.gov/str/default.cfm. [Acessado em: 11 Nov 2009.].

Fonarow, SC, Smith, Jr., Solis, P, Girgus, M, Hinton, PC, Jones, DW, et al. Translating Research Into Practice for Healthcare Providers: The American Heart Association's Strategy for Building Healthier Lives, Free of Cardiovascular Diseases and Stroke. *Circulation*. 2008; 118:687–696.

Holloway, RG, Vickrey, BG, Benesch, C, Hinchey, JA, Bieber, J. Development of performance measures for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2001; 32:2058–2073.

Lindsay, P, Bayley, M, McDonald, A, Graham, ID, Warner, G, Phillips, S. Toward a more effective approach to stroke: Canadian best practice recommendations for stroke care. *CMAJ*. 2008; 178:1418–1425.

Lindsay, P, Bayley, M, McDonald, A, Graham, ID, Warner, G, Phillips, S. Toward a more effective approach to stroke: Canadian best practice recommendations for stroke care. *CMAJ*. 2008; 178:1418–

McGlynn, EA, Asch, SM, Adams, J, Keesey, J, Hicks, J, DeCristofaro, A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003; 348:2635–2645.

Measuring and improving quality of care: a report from the American Heart Association/American College of Cardiology First Scientific Forum on Assessment of Healthcare Quality in Cardiovascular Disease and Stroke. *Circulation*. 2000; 101:1483–1493.

National Committee for Quality Assurance (NCQA). Heart/Stroke Recognition Program. Disponível em: www.ncqa.org/tabid/140/default.aspx. [Acessado em: 16 Dez 2009.].

National Quality Forum (NQF). National Voluntary Consensus Standards for Stroke across the Continuum of Care. Disponível em: www.qualityforum.org/Projects/Stroke_Prevention_and_Management/Stroke_Prevention_and_Management [Acessado em: 17 Nov 2009.].

Reeves, MJ, Arora, S, Broderick, JP, Frankel, M, Heinrich, JP, Hickenbottom, S, et al. Paul Coverdell Prototype Registries Writing Group. Acute stroke care in the US: results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Circulation*. 2005; 36:1232–1240.

Reeves, MJ, Parker, C, Fonarow, GC, Smith, EE, Lee, H. Development of Stroke Performance Measures: Definitions, Methods, and Current Measures. *Stroke*. 2010; 41:1573–1578.

Sacco, RL, Adams, R, Albers, G, Alberts, MJ, Benavente, O, Furie, K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack – a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke*. 2006; 37:577–617.

Spertus, JA, Eagle, KA, Krumholz, HM, Mitchell, KR, Normand, SL. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1147–1156.

The Joint Commission. Primary Stroke Centers – Stroke Performance Measurement. Disponível em: www.jointcommission.org/CertificationPrograms/PrimaryStrokeCenters/stroke_pms.htm. [Acessado em: 14 Dez 2009.].

PARTE 5

Distúrbios do Movimento

ESBOÇO

Capítulo 36: Tremor Essencial

Capítulo 37: Doença de Parkinson

Capítulo 38: Parkinsonismo Atípico

Capítulo 39: Distonias

Capítulo 40: Coreias

Capítulo 41: Ataxias

CAPÍTULO 36

Tremor Essencial

Vanderci Borges e Carlos Roberto de Mello Rieder

INTRODUÇÃO

O tremor essencial (TE) sempre foi considerado um transtorno monossintomático, ou seja, cuja única manifestação clínica é o próprio tremor. Entretanto esta visão tem sido modificada nos últimos anos, e o conceito atual é de uma doença heterogênea e complexa, progressiva e provavelmente causada por diferentes mecanismos patogênicos ([Jankovic, 2002](#); [Louis, 2005](#)). É a forma mais comum de tremor que se caracteriza por ser um tremor cinético e de postura, podendo afetar qualquer parte do corpo, sendo os membros superiores e o segmento cefálico são os mais frequentemente acometidos.

Dados históricos

Os primeiros relatos de tremor são da Bíblia e eram relacionados com senilidade e medo. Durante muitos séculos, vários autores tentaram definir os diversos tipos de tremores. James [Parkinson \(1817\)](#), no seu artigo “An Essay on the Shaking Palsy”, cita [Silvius de La Boe \(1680\)](#), [Sauvages \(1763\)](#) e [Galeno \(1768\)](#) como os primeiros autores que tentaram fazer uma distinção entre o tremor de repouso e o de postura. James Parkinson definiu e descreveu as características do tremor de repouso, separando-o das outras formas. O primeiro relato de tremor do tipo familiar foi feito por [Most, em 1836](#), segundo [Critchley \(1949\)](#). [Trousseau \(1885\)](#) citou que o tremor do tipo senil não aparecia somente em idosos, podendo ser encontrado até em adolescentes. Os primeiros estudos sobre a fisiologia dos tremores foram realizados por [Gowers e Peterson \(1886\)](#). [Dana, em 1887](#), descreveu as características de três famílias com tremor hereditário, que foi denominado por ele de *neurasthenic tremor*. [Raymond \(1901\)](#) relatou o primeiro caso de tremor no segmento cefálico que iniciou logo após o nascimento, sem relato de história familiar e ao qual denominou “tremor congênito”. Foi ele quem introduziu o termo “tremor essencial hereditário” (*le tremblement essentiel hereditaire*).

[Minor \(1922\)](#) fez as descrições com maiores detalhes de pacientes e seus ascendentes com tremor essencial. Apesar de [Dana](#) já ter feito, em 1887, descrições semelhantes, mas que considerou histeria, foi somente após o estudo de [Minor](#) que o tremor essencial hereditário foi denominado “tremor do tipo Minor”. Após isso vários estudos foram efetuados e, entre eles, devemos destacar a monografia de [Critchley \(1949\)](#), que tentou associar o tremor hereditário familiar a atrofia olivopontocerebelar, doença de Parkinson e distonia. O modo de herança autossômica dominante foi definido por [Larsson e Sjögren \(1960\)](#) por meio de um estudo clínico e epidemiológico de tremor essencial na Suécia.

EPIDEMIOLOGIA

Existem poucos estudos de prevalência do TE na população geral. No estudo de [Larsson e Sjögren \(1960\)](#) em uma região ao norte da Suécia, a prevalência era de 17/1.000 na população em geral e chegava a 37/1.000 na população com faixa etária acima de 40 anos. Nesta mesma região estimou-se

a frequência dos genes de 9% para os homens e 6% para as mulheres. Entretanto, ao se estender para toda a Suécia, estimou-se uma prevalência de 1/10.000.

Em Papua Nova Guiné (Hornabrook, 1976) a prevalência era de 20/1.000 nos indivíduos com idade superior a 40 anos e tinha maior frequência no sexo feminino. Em uma população rural na Finlândia, com idade acima de 40 anos, a prevalência era de 55,5/1.000 habitantes e com maior ocorrência em homens (Rautakorpi *et al.*, 1982). No Mississippi encontraram-se 414,6 em 100.000 habitantes com idade superior a 40 anos, sendo mais prevalente em brancos (Haerer *et al.*, 1982).

No estudo retrospectivo de 45 anos feito por Rajput *et al.* (1984) na região de Rochester, em Minnesota, estimou-se em 305,6 por 100.000 habitantes a prevalência naquela área. Na região de Manhattan a prevalência era maior em caucasianos do que em negros (Louis *et al.*, 1995). Mais recentemente, um estudo na Espanha com pessoas com 65 anos ou mais relatou uma incidência de 616 por 100.000 indivíduos por ano (Benito-Leon *et al.*, 2005). Todos estes estudos mostram uma variação muito grande da prevalência do TE de acordo com a área e a população estudadas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Vários critérios diagnósticos clínicos têm sido propostos para definir as características do TE, entretanto nenhum é completo. O Critério de Consenso proposto pela Movement Disorder Society em 1998 (Deuschl *et al.*) é um dos mais utilizados. Para facilitar o diagnóstico clínico do TE, os critérios são divididos em principais e secundários (Tabela 36.1). Além disso, a lista de sinais de alerta (*red flags*) auxiliam a levantar a suspeita de um diagnóstico duvidoso (Bain *et al.*, 2000). Para o diagnóstico, os critérios principais devem ser preenchidos. Os critérios secundários não são necessários, mas a presença de um ou mais reforça o diagnóstico.

Tabela 36.1

Critérios diagnósticos para tremor essencial

Critérios principais	Critérios secundários
Tremor de ação bilateral das mãos e antebraços (sem tremor de repouso)	Duração superior a 3 anos
Ausência de outros sinais neurológicos, com exceção da roda dentada	História familiar positiva
Pode ocorrer tremor isolado da cabeça sem postura anormal	Resposta ao álcool

Os sinais de alerta são tremor unilateral, tremor isolado da perna, rigidez, bradicinesia, distúrbio de marcha, tremor de repouso, tremor focal, início súbito e rápido do tremor, uso de medicamentos que possam induzir o tremor, tremor isolado da cabeça com postura anormal como lateralização ou rotação da cabeça.

Recentemente Deuschl e Elble (2009) propuseram uma nova subclassificação do TE em três categorias:

1. TE hereditário: pacientes que preenchem os Critérios de Consenso proposto pela Movement Disorder Society em 1998 para TE clássico, com história familiar e pelo menos um parente de primeiro grau afetado e início, tanto do paciente como do parente, antes dos 65 anos;
2. TE esporádico: TE hereditário: pacientes que preenchem os Critérios de Consenso para TE clássico, mas não tem parente de primeiro grau afetado. Início antes dos 65 anos.
3. Tremor senil: TE hereditário: pacientes que preenchem os Critérios de Consenso para TE clássico e tem início após os 65 anos. Pode haver presença ou não de história familiar de tremor.

O TE tem início lento e insidioso em qualquer idade. Qualquer faixa de idade pode ser afetada, embora no final da adolescência ou após os 50 anos estejam os picos mais frequentes de início do quadro (Lou e Jankovic, 1992; Borges *et al.*, 1994, Pereira *et al.*, 1993). A frequência do tremor pode

variar de 4 a 12 Hz e é inversamente relacionada com idade (Elble 2000). Ambos os sexos são acometidos igualmente (Critchley 1949, Rajput *et al.*, 1984; Borges *et al.*, 1994), entretanto alguns estudos mostram maior prevalência no sexo masculino (Rautakorpi *et al.*, 1982), e outros, no sexo feminino (Hornabrook, 1976; Haerer *et al.*, 1982; Pereira *et al.*, 1993).

Os segmentos corporais mais frequentemente acometidos são as mãos, e a característica é um movimento de flexão e extensão. O início pode ser unilateral e tornar-se bilateral após algum tempo ou, então, acomete simultaneamente os dois membros, podendo ser de maneira simétrica ou assimétrica (Louis *et al.*, 1998). A característica do tremor é de ação e/ou postura, sendo que em alguns prevalece uma sobre a outra e geralmente desaparecem em repouso e durante o sono. Nas fases mais avançadas, ou quando o tremor é muito intenso, podemos observar também a associação do tremor de intenção ao tremor de repouso (Koller 1985, Cohen *et al.*, 2003; Louis 2009).

Além dos membros superiores, pode também acometer outras partes do corpo, especialmente o segmento cefálico e os músculos da fonação. O acometimento do segmento cefálico ocasiona movimentos de negação ou afirmação e algumas vezes oblíquo. O envolvimento dos músculos da fonação dá à voz uma entonação trêmula característica. O acometimento da mandíbula, da língua, do tronco e dos membros inferiores é menos comum (Critchley 1949, Borges *et al.*, 1994). Tem sido observado que a presença do tremor cefálico parece estar associada ao sexo feminino (Borges *et al.*, 1994; Hardesty *et al.*, 2004). E também tem sido descrita a idade de início mais precoce no sexo masculino (Borges *et al.*, 1994; Louis *et al.*, 2005).

A ingestão de álcool por via oral melhora o tremor e não se sabe exatamente o mecanismo de ação. Fatores que estão relacionados com o aumento da intensidade do tremor são ansiedade, fadiga muscular e situações de estresse social, o que pode levar a embaraços sociais e profissionais. Na maioria dos casos não chega a ser incapacitante, entretanto muitos pacientes referem alguma dificuldade e o tremor pode ser causa de mudança de trabalho ou de afastamento do mesmo em 15% a 25% dos pacientes (Bain *et al.*, 1994, Louis *et al.*, 2001).

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Outros sintomas têm sido descritos, como as alterações cognitivas, e entre estas foram observadas alterações de memória recente, problemas com fluência verbal, atenção e problemas de função executiva frontal (Lombardi *et al.*, 2001; BenitoLeon *et al.*, 2006a). Em pacientes com início tardio e mais idosos tem sido descrita maior prevalência de demência (Benito-Leon *et al.*, 2006b).

Não está bem estabelecido se estas alterações poderiam ser decorrentes da própria fisiopatologia da doença ou associadas a outro processo degenerativo relacionado com a idade. Além destas, alterações de personalidade têm sido relatadas em pacientes com TE (Chatterjee *et al.*, 2004). A presença de anormalidades auditivas foi descrita em um estudo (Ondo *et al.*, 2002) e relacionada principalmente com idade mais avançada.

Outros sintomas, como a instabilidade postural e alteração da marcha do tipo atáxica, também têm sido descritos, entretanto não chegam a ser tão acentuados, como ocorre nas ataxias espinocerebelares (Stolze *et al.*, 2000; Singer *et al.*, 1994). Além disso, alterações da motricidade ocular foram encontradas, como redução da velocidade no início dos movimentos de perseguição e alteração da supressão do reflexo oculovestibular durante manobras de lateralização da cabeça, sugerindo o envolvimento do vérmis cerebelar no TE (Helmchen *et al.*, 2003). O TE pode estar associado a outras enfermidades, como doença de Parkinson, distonia, síndrome das pernas inquietas e mioclonias. Estes achados têm confirmado a ideia de um espectro mais amplo do TE.

ETIOLOGIA

Existem três fatores de risco relacionados com o TE, que são idade, etnia e história familiar. Alguns estudos mostram uma relação direta com o aumento da idade e a prevalência e incidência do TE. Tem sido observada maior prevalência na raça branca, e a presença de história familiar é um achado comum.

Fatores genéticos

O modo de transmissão autossômica dominante com penetrância variável foi bem estudado em ascendentes de 210 pacientes na Suécia ([Larsson e Sjögren 1960](#)).

História familiar positiva pode ser encontrada em 17%-100% das famílias, dependendo do estudo realizado com ou sem avaliação clínica dos familiares. Até o presente, três *loci* foram identificados: no cromossomo 3q13 (denominado ETM1) ([Gulcher et al., 1997](#)), no cromossomo 2p24.1 (denominado ETM2) ([Higgins et al., 1997](#)) e no cromossomo 6p23 ([Shatunov et al., 2006](#)).

Um polimorfismo Ser9Gly do gene receptor de dopamina DRD3 mapeado dentro do locus ETM1 foi considerado risco de TE e início mais precoce de tremor ([Jeanneteau et al., 2006](#)), quando havia homozigose de glicina. Entretanto, em duas grandes amostras de pacientes com TE, estudos nos quais foi realizada a análise de distribuição deste polimorfismo, não foi encontrada relação com o TE ([Blair et al., 2008](#); [Lorenz et al., 2009](#)).

Um polimorfismo no gene HS1-BP3, uma substituição de alanina por guanina (A256G), no éxon 7 (828C→G) do cromossomo 2p (ETM2) foi sugerido estar associado à doença ([Higgins, 2005](#)). A proteína HS1-BP3 faz parte de um grupo de proteínas 14-3-3 que se expressa nas células de Purkinje, neurônio motor e células piramidais do hipotálamo. Parece ser moduladora da ação da tirosina hidroxilase e triptofano hidroxilase no metabolismo das catecolaminas e serotonina no cerebelo e neurônios motores. [Higgins et al. \(2006\)](#) investigaram esta mutação em 73 pacientes com TE familiar, 35 pacientes com DP e 304 controles sadios acima de 60 anos e encontraram esta mutação em 12 pacientes com TE, um paciente com DP que apresentava tremor postural e em nenhum dos controles. Outro estudo tentando replicar estes achados não encontrou diferença entre pacientes e controles ([Deng et al., 2006](#)).

Mais recentemente, outro polimorfismo (rs9652490G) do gene LINGO1 localizado no cromossomo 15q24.3 tem sido considerado fator de risco de TE ([Stefansson et al., 2009](#)). Este polimorfismo estaria associado à inibição da diferenciação de oligodendrócitos, mielinização, regeneração axonal e sobrevivência neuronal. O papel exato destes achados ainda é desconhecido e, apesar de vários candidatos, nenhum gene ainda é considerado causador de TE.

Fatores não genéticos

O papel dos fatores ambientais também tem sido considerado na etiologia do TE. Os alcaloides β -carbolínicos harmina e harmane são substâncias que produzem tremor. Estas substâncias estão naturalmente presentes em pequenas quantidades em várias cadeias de alimentos como milho, trigo e cevada, em algumas bebidas como vinho, cerveja, uísque e também estão presentes em nosso organismo. Foi observada, em um estudo, a presença de concentrações altas de harmine e harmane em pacientes com TE em comparação com controles ([Louis et al., 2002](#)). Entretanto são necessários mais estudos para se entender melhor se estes fatores podem ser implicados ou não na gênese do tremor.

FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do TE não são totalmente conhecidos. Estudos experimentais por meio de lesões no SNC associadas à administração de drogas indutoras de tremor têm sido feitos, e a droga mais usada tem sido a harmalina, que é um β -carbolínico. A harmalina, quando administrada a animais intactos, produz um tremor nos membros com frequência de 8 a 12 ciclos por segundo, semelhante ao tremor cinético do TE e uma atividade síncrona (Lamarre *et al.*, 1971). Esta atividade rítmica parece ser mediada pelo núcleo olivar inferior (De Montigny e Lamarre, 1973) e facilitada por sinapses eletrotônicas dendrodendríticas entre os neurônios dos núcleos olivares e são moduladas por sinapses gabaérgicas. Esta descarga produz ativação das células de Purkinje e também dos núcleos cerebelares por intermédio de colaterais do sistema olivocerebelar (Llinás e Volkind, 1973). As células de Purkinje agem sobre os núcleos cerebelares e estes sobre as vias eferentes para os núcleos vestibulares e reticulares, os quais enviam axônios para a medula por meio dos tratos reticuloespinhais e vestibuloespinhais (Lamarre *et al.*, 1971). A ação da harmalina sobre estas células seria levar a hiperpolarização das membranas mediante o maior influxo de cálcio e levaria à excitação destes neurônios. Os neurônios do núcleo olivar inferior apresentam atividade oscilatória espontânea (Llinás e Yarom, 1986).

Após transecção mesencefálica e rizotomia L4-S2 não ocorre alteração da frequência, mas diminuição da amplitude do tremor. Secção bilateral da medula em nível torácico, secção do núcleo fastigial bilateralmente e pedúnculo cerebelar inferior suprimem o tremor (Lamarre *et al.*, 1971). A secção da parte medial do pedúnculo cerebelar inferior suprime o tremor induzido por harmalina, impedindo as descargas das células de Purkinje, células nucleares e também a sincronização vestibular e reticular (Llinás e Volkind, 1973).

Os neurônios do núcleo denteado e do interpósito se projetam para as olivas por duas vias: uma indireta, pelos núcleos mesencefálicos, como o parvocelular e o núcleo rubro, e que é excitatória (glutamatérgica); e uma direta e inibitória (gabaérgica). Acredita-se que os neurônios gabaérgicos fazem sinapses entre os dendritos dos núcleos olivares, levando à diminuição da ativação da oscilação olivar (Elble, 1998). A ingestão de álcool é capaz de melhorar o TE no homem. O etanol, como os benzodiazepínicos, facilita a neurotransmissão inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA). A ação da harmalina no sistema olivocerebelar induz ao aumento de 3-5 monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) cerebelar pelas células de Purkinje, e este seu efeito pode ser antagonizado pelo diazepam (Mao *et al.*, 1975) e pelo etanol (Rappaport *et al.*, 1984). Entretanto não se sabe se a supressão do tremor se faz por diminuição do GMPc.

O tálamo e o córtex sensitivomotor também têm sido implicados na gênese do tremor. Lesões na porção ventromedial da ponte e do mesencéfalo de macacos produziram um tremor espontaneamente ou com injeção de harmalina (Lamarre e Jofroy, 1979). Registros nos núcleos ventral lateral do tálamo, mediante a implantação de microeletrodos, e no córtex sensitivomotor mostraram que região do tálamo onde foi observada a atividade rítmica correspondia àquela que envia as fibras à área cortical motora referente ao membro que apresentava o tremor.

Estimulações elétricas de alta frequência e lesões cirúrgicas esterotáxicas do núcleo ventral intermediário do tálamo (Vim) são suficientes para abolir o tremor. Esta abolição ocorre tanto na doença de Parkinson como em outros tipos de tremor, como o TE (Ohye e Narabayashi, 1979). O Vim recebe impulsos do córtex sensitivomotor, núcleos cerebelares contralaterais e vias somatossensitivas ascendentes. Entretanto o mecanismo de supressão do tremor não é claro no TE. A talamotomia poderia interromper os impulsos vindos das oscilações olivocerebelares ao córtex sensitivomotor. A oscilação olivocerebelar parece ser transmitida pelo cerebelo e tálamo ventrolateral ao córtex motor (Elble, 1998; Pinto *et al.*, 2003).

Os estudos neurofisiológicos também sugerem um oscilador central na gênese do tremor. O TE pode ser influenciado por mecanismos periféricos, mas a sua existência não depende deles, pois o mesmo pode persistir numa desaferentação. O tremor de extremidade depende de interações complexas entre as propriedades mecânicas de um membro, mecanismo reflexo segmentar e supressedimentar e osciladores centrais (Lee e Stein 1981). Manobras mecânicas para ativar os reflexos segmentares, como, por exemplo, os deslocamentos em extensão na articulação dos punhos, foram realizadas em pacientes com TE e doença de Parkinson. Nos pacientes com TE, o estímulo provocava uma alteração do tempo de reinício do tremor, mas não alterava a sua frequência. Nos pacientes com Parkinson não houve modificação do ciclo do tremor após estímulo. Entretanto, posteriormente, verificou-se que o reinício do tremor dependia mais da amplitude e do tamanho da perturbação do que da etiologia do tremor.

Ao se analisarem os efeitos mecânicos no tremor fisiológico (controles) e no TE, observou-se que em controles havia diminuição da frequência, enquanto naqueles com TE não havia alteração. Estes achados favorecem a hipótese de que existe um oscilador central responsável pelo ritmo do tremor, enquanto os mecanismos reflexos estariam envolvidos na amplitude, existindo uma interação entre os dois mecanismos (Elble, 1986; Deuschl, Elble 2000).

A estimulação transmagética cerebral (TMS) em pacientes com Parkinson e com TE conseguia provocar um reinício do tremor, mas não podia alterar a frequência no TE. Os dados sugerem que as vias transcorticais provavelmente seriam mais envolvidas na DP que no TE (Britton *et al.*, 1993; Romeo *et al.*, 1998). A ingestão de etanol pode reduzir muito a amplitude do componente central do TE em registros eletromiográficos, provavelmente devido a um efeito no oscilador central (Kirsten *et al.*, 2003).

Estudos com PET também têm sido realizados procurando evidências na implicação do núcleo olivar inferior na gênese do tremor. Achados de hipermetabolismo de glicose no núcleo olivar e tálamo foram encontrados durante manobras índice-nariz em pacientes com TE (Hallett e Dubinsky, 1993). Outro estudo com PET para analisar o fluxo sanguíneo mostrou aumento no córtex sensitivomotor bilateralmente e córtex pré-motor contralateral durante as manobras passivas de flexão e extensão do membro superior direito em pacientes com TE e aumento do fluxo em ambos os hemisférios cerebelares, córtex pré-motor bilateral e córtex sensitivomotor esquerdo durante as manobras de postura (Colebatch *et al.*, 1990). Outros estudos mostram aumento da atividade cerebelar e núcleo rubro (Wills *et al.*, 1994). Nos pacientes que melhoram com o uso do álcool, observaram-se menor fluxo cerebelar após ingestão de etanol e fluxo aumentado na oliva inferior, sugerindo uma supressão do tremor por redução da hiperatividade cerebelar no córtex cerebelar, resultando em aumento dos impulsos ao núcleo olivar inferior (Boecker *et al.*, 1996). Entretanto os estudos com PET não são conclusivos, porque achados de hiperativação cerebelar podem ser vistos em outras formas de tremor (Boecker, Brooks, 1998).

Estudos com espectroscopia por ressonância magnética (RM) em pacientes com TE encontraram uma diminuição dos índices de N-acetilaspártato (NAA)/creatina (Cr) e do N-acetilaspártato (NAA)/colina (Cho), e isso poderia ser o indício de uma anormalidade da função neuronal (Louis 2002, Pagan *et al.*, 2006). São necessários mais estudos para que se possam esclarecer melhor estes achados.

Recentemente, um estudo de morfometria com RM de 3 teslas com base em voxel mostrou alterações em áreas da substância branca do hemisfério cerebelar direito, bulbo esquerdo, lobo parietal direito e área límbica direita. Na substância cinzenta foram encontradas alterações em cerebelo bilateral, lobos parietais, lobo frontal direito e ínsula direita (BenitoLéon *et al.*, 2009). Alguns achados clínicos mostraram que o TE foi suprimido ou reduzido após lesões isquêmicas em cerebelo, ponte e tálamo, sugerindo o envolvimento das vias cerebelares na gênese do tremor (Dupuis *et al.*, 1989; Naragathnam 1997; Duncan *et al.*, 1988).

NEUROPATOLOGIA

Na literatura, até recentemente existia pouca documentação de estudos anatomopatológicos, e os que foram realizados por técnicas padronizadas não revelaram qualquer alteração estrutural e histológica (Rajput *et al.*, 1991; 2004). A partir de 2004 alguns achados neuropatológicos passaram a ser descritos em TE como diminuição do número de células de Purkinje e presença dos chamados torpedos, que são acúmulos de neurofilamentos desordenados nas células de Purkinje degeneradas e edema do segmento proximal não mielinizado das células de Purkinje. (Louis e Vonsatell, 2008).

Além disso, em outros pacientes foram encontrados corpos de Lewy no *loci ceruleus*. Este último achado é inespecífico, porque a presença de corpos de Lewy pode ser encontrada em cerca de 10% da população idosa e em pacientes com alterações cognitivas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TE é clínico e baseado na história e no exame neurológico e de acordo com os critérios diagnósticos. Não existe um marcador para a doença. Avaliação neurofisiológica para o tremor pode ser realizada com acelerômetro, eletromiografia e análise espectral. O padrão eletromiográfico do TE mostra descargas síncronas nos grupos musculares antagonistas (Figura 36.1). Em menos de 5% observa-se uma atividade eletromiográfica alternante (Figura 36.2) semelhante àquela do tremor parkinsoniano (Deuschl *et al.*, 1987). Os dois tipos de padrão também podem ser encontrados em um mesmo paciente.

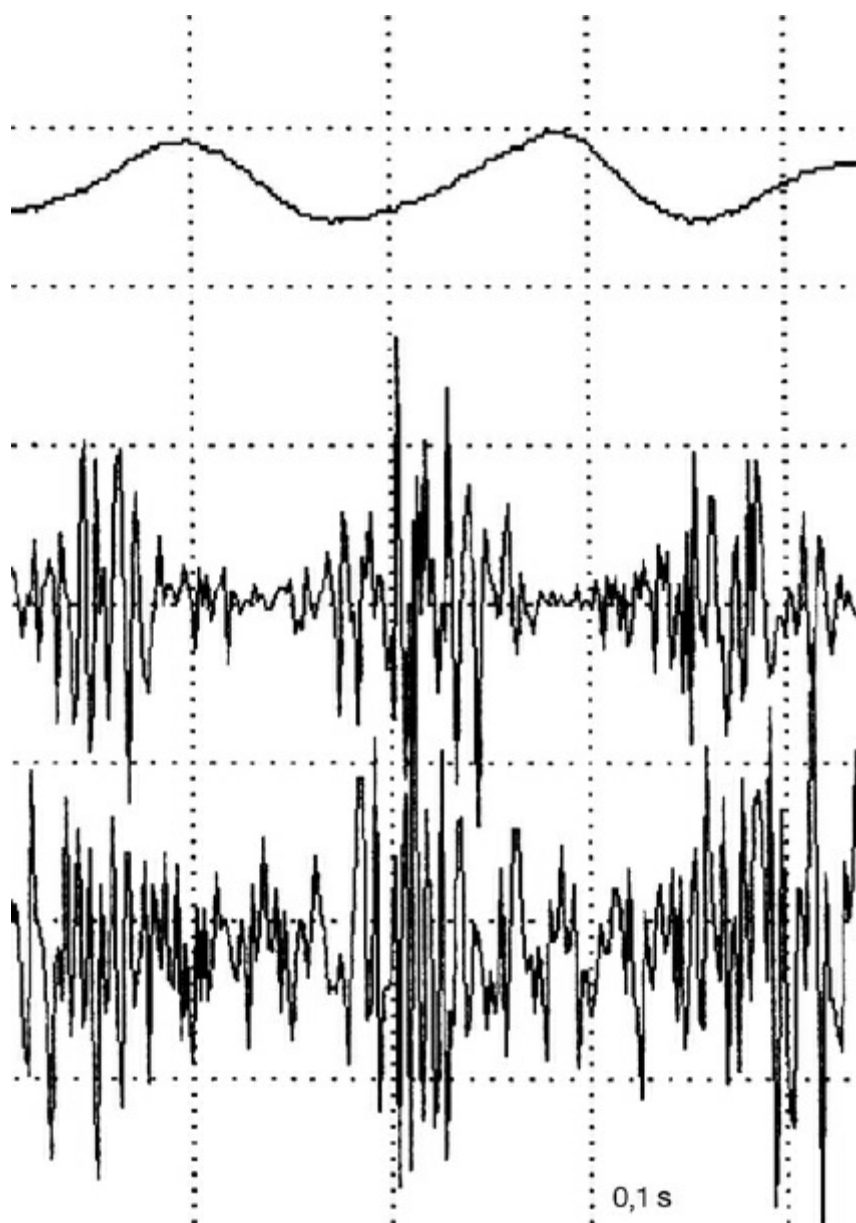


FIGURA 36.1 Registro eletromiográfico de tremor síncrono flexor e extensor. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Gilberto Mastrocola Manzano.

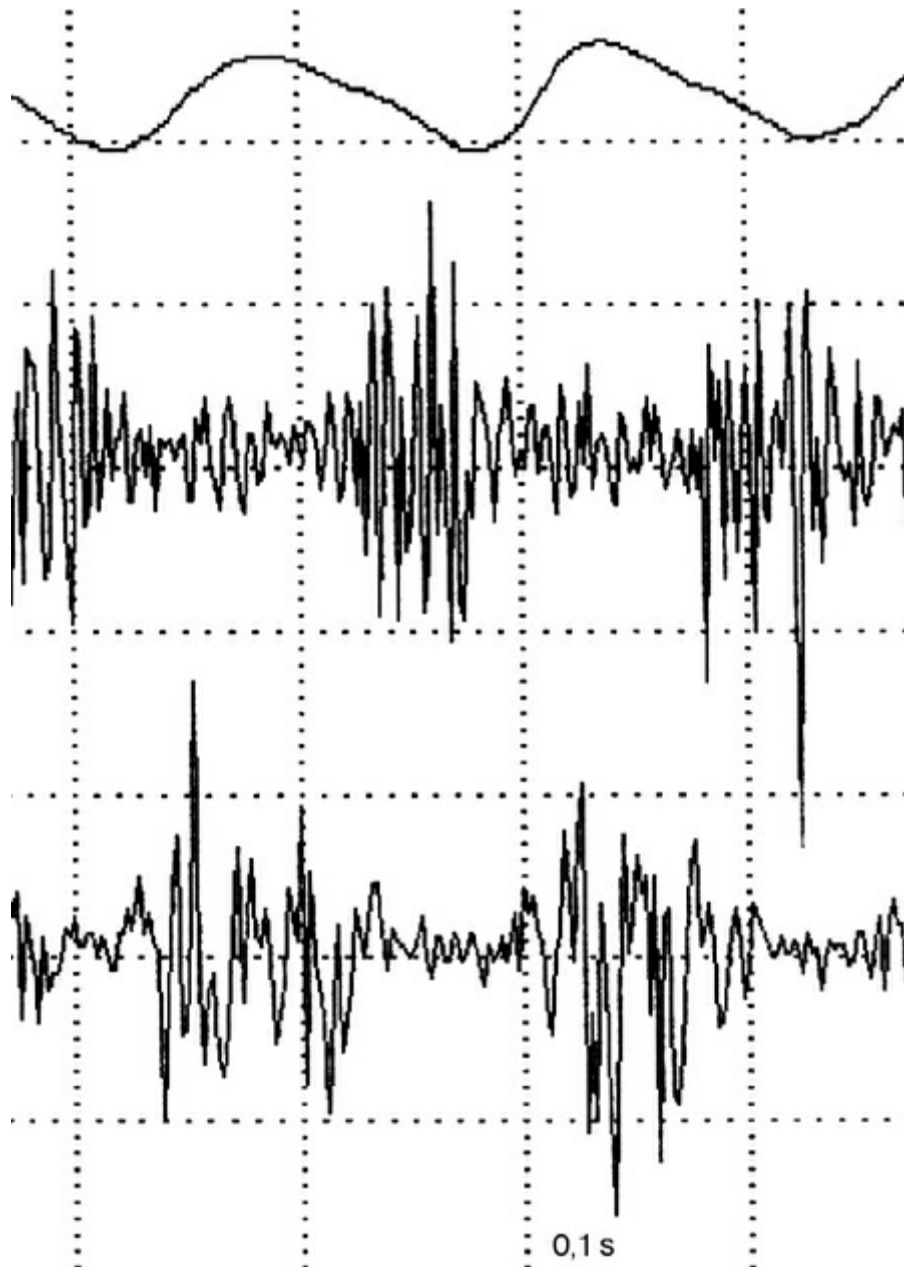


FIGURA 36.2 Registro eletromiográfico de tremor assíncrono flexor e extensor. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Gilberto Mastrocola Manzano.

De acordo com análises de frequência, esta pode variar de 4 a 12 Hz ([Findley, Gresty, 1981](#)). A frequência do tremor pode permanecer estável por meses, mas pode diminuir com o passar dos anos.

A amplitude do tremor, quando não tratado, pode variar no decorrer do dia e também ocorrem flutuações em longo prazo. Portanto o padrão neurofisiológico do tremor essencial, embora tenha suas características definidas, pode apresentar variações.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial do TE se faz com diversas condições clínicas, como doença de Parkinson, distonia, tremor fisiológico exacerbado e tremor cerebelar. O TE é frequentemente diagnosticado erroneamente como parkinsonismo, especialmente em pessoas idosas e sobretudo quando é observado tremor de repouso. A diferenciação pode ser feita pela ausência de rigidez muscular ou bradicinesia e pela presença de escrita trêmula, grande e irregular em contraste com a micrografia do parkinsoniano. Em situações nas quais existam dúvidas diagnósticas a tomografia por emissão de fóton

único (SPECT) com transportador de dopamina (DAT) pode ser útil na diferenciação entre TE e doença de Parkinson. As concentrações do transportador de dopamina no estriado estão menores nos pacientes parkinsonianos do que em controles, ao passo que no TE não estariam alteradas (Deuschl *et al.*, 1987).

A doença de Wilson é outra doença que deve ser sempre lembrada no diagnóstico diferencial, especialmente em pacientes jovens com tremor postural e intencional com o característico “bater de asas”. Algumas vezes pode ser de repouso, mas geralmente os pacientes com doença de Wilson apresentam outros sinais neurológicos, como distonia, disartria e parkinsonismo. A investigação laboratorial deve ser realizada com a dosagem de ceruloplasmina sérica, cobre urinário de 24 horas e a pesquisa do anel de Kayser Fleischer (Patten, 1988; Barbosa *et al.*, 1985).

Na síndrome do X frágil associada a ataxia e tremor (FXTAS) algumas vezes a presença de tremor de ação e postural pode ser muito semelhante ao TE. O fenótipo clínico típico é de tremor intencional, postural, alteração de marcha do tipo atáxica e alteração de funções executivas e início acima dos 50 anos, podendo acometer ambos os sexos (Hagerman *et al.*, 2001; Baba *et al.*, 2005).

Na suspeita de tremor fisiológico exacerbado, uma revisão laboratorial incluindo eletrólitos, testes de função hepática, renal e tireoidiana devem ser realizados. Sempre revisar o uso de medicamentos que possam causar e/ou exacerbar tremor, como lítio, valproato, inibidores da recaptação da serotonina etc.

TRATAMENTO

As opções de tratamento do TE são ainda limitadas e, em muitas situações, somente parcialmente efetivas. Felizmente um número considerável de pacientes não necessita usar qualquer tipo de medicamento, uma vez que o tremor não chega a interferir em suas atividades de vida diária. No entanto, a partir do momento em que o tremor torna-se mais intenso, além de atrapalhar as atividades do dia a dia, transforma-se em um motivo de muita ansiedade, devendo, então, o tratamento medicamentoso ser iniciado. A resposta aos medicamentos pode ser realizada por medidas objetivas utilizando acelerômetros para mensuração da frequência e amplitude do tremor. No entanto, na prática clínica, a avaliação do tratamento é feita usualmente por meio da percepção do próprio paciente do seu desempenho nas atividades diárias e pela observação clínica, destreza com escrita, construção e desenho (Figura 36.3).



FIGURA 36.3 Desenho de espiral feito por paciente com tremor essencial.

As drogas de primeira linha para o tratamento do TE são o propranolol e a primidona. O álcool é capaz de reduzir o TE e a melhora do tremor após ingestão de bebidas destiladas tem duração de até 3 horas ([Growdon et al., 1975](#)). Entretanto este fato pode tornar-se um risco de desenvolvimento de alcoolismo.

Betabloqueadores

O propranolol começou a ser utilizado após uma observação fortuita de um paciente com arritmia cardíaca e TE que apresentou melhora após o seu uso ([Winckler e Young, 1974](#)). Um estudo duplo-cego cruzado com pacientes com TE, com propranolol e placebo, foi realizado confirmando a eficácia observada ([Winckler e Young, 1974](#)). A melhora ocorre em cerca de 50% dos pacientes. Uma diminuição do efeito após algum tempo pode ocorrer.

O mecanismo exato da ação dos betabloqueadores no TE é desconhecido. O propranolol é uma droga betabloqueadora não seletiva que age nos receptores beta 1 e beta 2, apresenta atividade estabilizante de membrana, não tem atividade simpaticomimética intrínseca, é lipossolúvel e atravessa a barreira hematoencefálica. Em pacientes com TE a injeção intra-arterial de propranolol no membro superior não mostrou efeito no TE, enquanto a administração crônica de propranolol oral foi capaz de inibi-lo após 48 horas, o que sugere um sítio de ação central ([Young et al., 1975](#)). Os efeitos podem ser vistos dentro de 12 a 24 horas após a administração. A sua meia-vida é de 2,5 horas ([Murray, 1981](#)). O propranolol reduz a amplitude, e não a frequência do tremor. O tremor das mãos é o que melhor responde ao tratamento. Foi observada discreta melhora no tremor vocal ([Massey et al., 1985](#)), enquanto o tremor cefálico e o dos membros inferiores não são reduzidos. Com relação à dose eficaz existem controvérsias, pois alguns autores encontraram eficácia a partir de 120 mg/dia ([Murray et al., 1976](#)), enquanto outros, com doses > 240 mg/dia ([Calzetti et al., 1983](#)). Os efeitos colaterais mais frequentes são fadiga, perda de peso, náuseas, impotência sexual e alterações do humor. As contraindicações são: asma brônquica, insuficiência cardíaca, bloqueio atrioventricular, diabetes melito e bradicardia sinusal.

O propranolol de ação prolongada tem se mostrado tão eficaz quanto o convencional em doses de

até 240 mg/dia (Cleeves *et al.*, 1988; Koller, 1985). Outros betabloqueadores, como metoprolol, sotalol, nadolol e atenolol, também podem ter ação no tremor, mas o propranolol tem sido mostrado como o mais efetivo (Calzetti *et al.*, 1982; Koller, 1983; Leigh *et al.*, 1983).

Primidona

A primidona foi utilizada pela primeira vez, em 1981, num estudo clínico que obteve uma resposta considerada dramática em 60% dos pacientes (O'Brien *et al.*, 1981). Posteriormente outros estudos confirmaram a eficácia da medicação (Findley *et al.*, 1985; Gorman *et al.*, 1986). Apresenta uma meia-vida ao redor de 5 horas com única dose e em torno de 10 horas em terapia crônica. O pico ocorre 3 horas após administração. A primidona é convertida nos metabólitos feniletilmalonamida (PEMA) e fenobarbital. O mecanismo de ação não está bem definido, não se sabendo se tem ação própria no SNC ou por meio de um de seus metabólitos, o PEMA, ou de um metabólito não conhecido. O PEMA isoladamente não mostrou ser eficaz em reduzir o tremor (Calzetti *et al.*, 1981). O fenobarbital parece não ter efeito satisfatório na maioria dos pacientes (Koller *et al.*, 1986).

Da mesma forma que com o propranolol, a melhora é maior nas mãos do que nos outros segmentos afetados. A intolerância é comum e, por isso, costumamos iniciar com uma dose de 25 a 50 mg ao dia e, se necessário, podemos aumentá-la lenta e gradativamente, a cada semana ou quinzena, até 750 mg/dia. De modo geral, doses entre 100 ou 200 mg ao dia em uma ou duas tomadas são suficientes para melhora significativa da maior parte dos pacientes. Os efeitos colaterais mais frequentes são tonteira, náuseas, diplopia e sonolência. Cerca de 20% dos pacientes que utilizam primidona desistem do tratamento (Findley *et al.*, 1985).

Tanto o propranolol quanto a primidona são igualmente efetivos. Nos casos em que a resposta inicial a uma das duas drogas existe, mas não é completamente satisfatória, e em que a intolerância não permita aumento na dose, a associação das duas drogas pode ser alternativa. A tolerabilidade inicial é menor com a primidona e, a longo prazo, com o propranolol (Koller *et al.*, 1989). Tem sido sugerido que o tremor de maior amplitude não é responsivo ao propranolol e que poderia ser reduzido pela primidona (Findley e Koller, 1987). Os tremores de maior frequência e atividade síncrona nos antagonistas responderiam melhor ao propranolol, enquanto aqueles com atividade alternante responderiam melhor à primidona (Deuschl *et al.*, 1987).

Benzodiazepínicos

O clonazepam pode ser efetivo no tremor de ação puro nas doses de 0,5-5 mg (Biary e Koller, 1987). Quando se quer fazer um tratamento intermitente ou a ansiedade faz parte do quadro e é um fator de piora do tremor, o alprazolam pode ser utilizado. Os efeitos colaterais são fadiga e sonolência (Huber e Paulson, 1988).

Anticonvulsivantes

A gabapentina é um anticonvulsivante e um neurotransmissor inibidor do GABA. Os resultados são controversos quanto à eficácia da gabapentina no TE. O uso em monoterapia mostrou eficácia com doses que variam de 300 a 1.200 mg/dia (Gironell *et al.*, 1999). Quando em associação ao propranolol, o benefício pode não ser tão significativo (Ondo *et al.*, 2000; Pahwa *et al.*, 1998). O topiramato tem sido utilizado com alguns resultados favoráveis. É um anticonvulsivante e apresenta atividade estabilizante dos receptores GABA e glutamatérgicos AMPA/Kainato. Estudo multicêntrico mostrou ser eficaz na dose média de 292 mg (Jankovic *et al.*, 2000).

Toxina Botulínica A

Uma opção terapêutica é o uso da toxina botulínica A nos pacientes com tremor das mãos e tremor cefálico que não respondem ao tratamento convencional. No tremor das mãos ocorre uma diminuição da amplitude, mas a melhora costuma ser discreta e tem duração variável. Alguns pacientes com tremor nas mãos refratários aos medicamentos por via oral podem responder bem à injeção de toxina botulínica, com duração do efeito de até 6 meses. Pode também ser uma boa opção para o tremor cefálico, uma vez que as medicações tradicionais apresentam pouca eficácia nesta forma de tremor (Wisselet *et al.*, 1997; Brin *et al.*, 2001). O efeito colateral mais importante é a fraqueza muscular no segmento corporal aplicado.

Outros fármacos sugeridos para tratamento do TE, como pergabalina, levetiracetam, octanol, clozapina e metazolamida, necessitam de maior evidência para indicar seu emprego na prática clínica.

Tratamento cirúrgico

A talamotomia por estereotaxia pode ser um recurso efetivo na abolição do tremor. O sítio de lesão escolhido é o núcleo ventral intermediário do tálamo (Vim). A cirurgia por método ablativo pode ser uma alternativa terapêutica nos casos de tremores unilaterais graves e refratários ao tratamento medicamentoso, e a melhora pode ocorrer em até cerca de 90% dos casos (Nagaseki *et al.*, 1986). A talamotomia bilateral não é recomendada devido à alta morbidade relacionada com o procedimento. O implante de estimulador cerebral profundo (DBS) no núcleo talâmico Vim é uma opção terapêutica nos pacientes com tremores apendiculares refratários. A melhora ocorre em cerca de 50% a 90% dos casos (Sydow *et al.*, 2003; Lyons e Pahwa, 2004).

CONCLUSÃO

Os novos conhecimentos envolvendo especialmente os aspectos neuropatológicos e genéticos do tremor essencial apontam que estamos diante de uma doença com muitos aspectos heterogênicos e de elevada complexidade. Se por um lado o conhecimento dos mecanismos moleculares e fisiopatológicos do tremor têm avançado nos últimos anos, progredimos pouco em termos de novos fármacos efetivos no controle das formas mais incapacitantes de tremor essencial. A neurocirurgia funcional pelo implante de estimuladores cerebrais profundos nos pacientes com formas graves e não controladas trouxe um grande auxílio no tratamento destes indivíduos. Infelizmente esta terapia é uma opção para um pequeno grupo de pacientes. Espera-se que, no futuro, com as novas compreensões dos mecanismos etiopatogênicos envolvidos nesta doença, tenha-se uma gama ainda maior de recursos terapêuticos para auxiliar indivíduos acometidos pela mesma.

REFERÊNCIAS

Baba, Y, Uitti, R. Fragile-X associated tremor/ataxia syndrome and movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18:393–398.

Bain, P, Brin, M, Deuschl, G, Elble, R, Jankovic, J, Findley, L, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology.* 2000; 54(suppl4):S7.

Bain, PG, Findley, LJ, Thompson, PD, et al. A study of heredity of tremor essential. *Brain.* 1994; 117:805–824.

Barbosa, ER, Comerlatti, LR, Scaff, M, Canelas, HM. Degeneração hepatolenticular: aspectos diagnósticos em 95 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1985; 43:234–242.

Benito-Leon, J, Bermejo-Pareja, F, Louis, ED, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2005; 64(10):1721–1725.

Benito-Léon, J, Louis, E, Bermejo-Pareja, F. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*. 2006; 66:1500–1505.

Benito-Léon, J, Louis, E, Bermejo-Pareja, F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology*. 2006; 66:69–74.

Biary, N, Koller, WC. Kinetic predominant essential tremor: successful treatment with clonazepam. *Neurology*. 1987; 37:471–474.

Boecker, H, Brooks, DJ. Functional image of tremor. *Mov Disord*. 1998; 13(suppl 3):64–72.

Boecker, H, Wills, AJ, Ceballos Baumann, A, Samuel, M, Thompson, PD, Findley, LJ, et al. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*. 1996; 39:650–658.

Borges, V, Ferraz, HB, Andrade, LAF. Tremor essencial. Caracterização clínica de uma mostra de 176 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994; 52:161–165.

Brin, MF, Lyons, KE, Doucette, J, Adler, CH, Caviness, JN, Comella, CL, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology*. 2001; 56(11):1523–1528.

Britton, TC, Thompson, PD, Day, BL, Rothwell, JC, Findley, LJ, Marsden, CD. Modulation of postural wrist tremors by magnetic stimulation of the motor cortex in patients with Parkinson's disease or essential tremor and in normal subjects mimicking tremor. *Ann Neurol*. 1993; 33:473–479.

Calzetti, S, Findley, LJ, Perucca, E, Richens, A. Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45:893–897.

Calzetti, S, Findley, LJ, Perucca, E, Richens, A. The response of essential tremor to propranolol: evaluation of clinical variables governing its efficacy on prolonged administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46:393–398.

Calzetti, S, Findley, LJ, Pisani, F, Richens, A. Phenylethylmalonamide in essential tremor. A double-blind controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981; 44:932–934.

Chatterjee, A, Jurewicz, EC, Applegate, LM, Louis, ED. Personality in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:958–961.

Cleeves, L, Findley, LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double-blind comparative

study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:379–384.

Cohen, O, Pullman, S, Jurewicz, E, Watner, D, Louis, ED. Rest tremor in patients with essential tremor. Prevalence, clinical correlates and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*. 2003; 60:405–410.

Colebatch, JG, Findley, LJ, Frackowiak, RSJ, Marsden, CD, Brooks, DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet*. 1990; 336:1028–1030.

Critchley, M. Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain*. 1949; 72:113–139.

Dana, CL. Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis. *Am J Med Sci*. 1887; 94:386–393.

De Montigny, C, Lamarre, Y. Rhythmic activity induced by harmaline in the olivo-cerebello-bulbar system of the cat. *Brain Res*. 1973; 53:81–95.

Deng, H, Le, WD, Guo, Y, Huang, MS, Xie, WJ, Jankovic, J. Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 65:651–652.

Deuschl, G, Bain, P, Brin, M, et al. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov Disord*. 1998; 13(suppl 3):2–23.

Deuschl, G, Elble, R. Essential tremor – neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*. 2009; 24:2033–2041.

Deuschl, G, Elble, R. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology*. 2000; 54(suppl 4):S14–S20.

Deuschl, G, Lucking, CH, Schenk, E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50:1435–1441.

Duncan, R, Bone, Melville, ID. Essential tremor cured after infarction adjacent to the thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:591–592.

Dupuis, MJ, Delwaide, PJ, Boucquey, D, Gonsette, RE. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord*. 1989; 4:183–187.

Elble, RJ. Animal models of action tremor. *Mov Disord*. 1998; 13(suppl 3):35–39.

Elble, RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology*. 2000; 55:1547–1551.

Elble, RJ. Physiologic and essential tremor. *Neurology*. 1986; 36:225–231.

Findley, LJ, Cleaves, L, Calzetti, S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48:911–915.

Findley, LJ, Gresty, MA. Tremor. *Br J Hosp Med*. 1981; 26:16–32.

Findley, LJ, Koller, WC. Essential tremor: a review. *Neurology*. 1987; 37:1194–1197.

Fine, EJ, Soria, ED, Paroski, MW. Tremor studies in 1886 through 1989. *Arch Neurol*. 1990; 47:337–

Gironell, A, Kulisevsky, J, Barbanj, M, Lopes-Villegas, D, Hernandez, G, Pascual Sedano, B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol*. 1999; 56:475–480.

Gorman, WP, Cooper, R, Pocock, P, Campbell, MJ. A comparison of primidone, propranolol and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49:64–68.

Growdon, JH, Shahani, BT, Young, RR. The effect of alcohol on essential tremor. *Neurology*. 1975; 25:259–262.

Gulcher, Jr., Jonsson, P, Kong, A, Kristjansson, K, Frigge, ML, Karason, A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene *FET1*, to cromossome 3q13. *Nat Genet*. 1997; 17:84–87.

Haerer, AF, Anderson, DW, Schoenberg, BS. Prevalence of essential tremor: results from the Copiah County study. *Arch Neurol*. 1982; 39:750–751.

Hagerman, RJ, Leehey, M, Heinrichs, W, Tassone, F, Wilson, R, Hills, J, et al. Intention tremor, parkinsonism and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology*. 2001; 57:127–130.

Hallett, M, Dubinsky, RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci*. 1993; 114:45–48.

Hardesty, DE, Maraganore, DM, Matsumoto, JY, Louis, ED. Increased risk of head tremor in women with essential tremor: longitudinal data from the Rochester epidemiology project. *Mov Disord*. 2004; 19(5):529–533.

Helmchen, C, Hagenow, A, Miesner, J, Sprenger, A, Rambold, H, Wenzelburger, R, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126:1319–1332

Higgins, JJ, Lombardi, RQ, Pucilowska, J, Jankovic, J, Pucilowska, J, Rooney, J, et al. A variant in the *HS1-BP3* gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*. 2005; 64:417–421.

Higgins, JJ, Lombardi, RQ, Pucilowska, J, Jankovic, J, Golbe, LI, Verhagen, L. HS1-BP3 gene variant is common in familial essential tremor. *Mov Disord*. 2006; 21:306–309.

Higgins, JJ, Pho, LT, Nee, LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to cromossome 2p22-p25. *Mov Disord*. 1997; 12:859–864.

Hornabrook, RW, Nagurney, JT. Essential tremor in Papua New Guinea. *Brain*. 1976; 99:659–672.

Huber, SJ, Paulson, GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology*. 1988; 38:241–243.

Jankovic, J, Ondo, WG, Stacy, MA, Elbel, RJ, Pahwwa, P, Hulihan, JF, et al. A multicenter, double-blind, placebo controlled trial of topiramate in essential tremor. *Mov Disord*. 2004; 19(suppl 9):S448–S449.

Jankovic, J. Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov Disord*. 2002; 17(4):638–644.

Jeanneteau, F, Funalot, B, Jankovic, J, Deng, H, Lagarde, JP, Lucotte, G, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *PNAS*. 2006; 103:10753–10758.

Benito-León, J, Alvarez-Linera, J, Tamames, JAH, Alonso-Navarro, H, Jiménez-Jiménez, FJ, Louis, ED. Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. *J Neurol Sci*. 2009; 287(1–2):152–159.

Kirsten, EZ, Molloy, FM, Shoge, RO, Goldstein, SR, Wesley, R, Hallett, M. Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. *Mov Disord*. 2003; 18:1280–1285.

Koller, W. Long-acting propranolol in essential tremor. *Neurology*. 1985; 35:108–110.

Koller, WC, Royse, VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology*. 1986; 36:121–124.

Koller, WC, Rubino, FA. Combined resting postural tremors. *Arch Neurol*. 1985; 42:683–684.

Koller, WC, Veter-Overfield, B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*. 1989; 39:1587–1588.

Koller, WC. Nadolol in essential tremor. *Neurology*. 1983; 33:1076–1077.

Lamarre, Y, De Montigny, C, Dumont, M, Weiss, M. Harmaline-induced rhythmic activity of cerebellar and lower brainstem neurons. *Brain Res*. 1971; 32:246–250.

Lamarre, Y, Jofroy, J. Experimental tremor in monkey: activity of thalamic and precentral cortical neurons in the absence of peripheral feedback. In: Poirier LJ, Sourkes TL, Bédard PJ, eds. *Advances in neurology*. New York: Raven Press; 1979:109–122.

Lamarre, Y, Mercier, LA. Neurophysiological studies of harmaline-induced tremor in the cat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1971; 49:1049–1058.

Larsen, TA, Calne, DB. Review: essential tremor. *Clin Neuropharmacol*. 1983; 6:185–206.

Larsson, T, Sjögren, T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Neurol Scand*. 1960; 36(suppl 144):1–176.

Lee, RG, Stein, RB. Resetting of tremor by mechanical perturbations: a comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1981; 10:523–531.

Leigh, PN, Jefferson, D, Twomey, A, Marsden, CD. Beta-adrenoreceptor mechanism in essential tremor: a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46:710–715.

Llinás, R, Volkind, RA. The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp Brain Res*. 1973; 18:69–87.

Llinás, R, Yarom, Y. Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurons and their pharmacology modulation: an in vitro study. *J Physiol*. 1986; 376:163–182.

- Lombardi, WJ, Woolston, BA, Roberts, JW, Gross, RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*. 2001; 57:785–790.
- Lorenz, D, Klebe, S, Stevanin, G, Their, S, Nebel, A, Feingold, J, et al. Dopamine receptor D3 gene and essential tremor in large series of German, Danish and French patients. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17:766–773.
- Lou, JS, Jankovic, J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology*. 1991; 41:234–238.
- Louis, ED, Barnes, LF, Albert, SM, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord*. 2001; 16:914–920.
- Louis, ED, Fernandez-Alvarez, E, Dure, LS, IV, Frucht, S, Ford, B. Association between male gender and pediatric essential tremor. *Mov Disord*. 2005; 20(7):904–906.
- Louis, ED, Frucht, S, Rios, E. Intention tremor in essential tremor: Prevalence and association with disease duration. *Mov Disord*. 2009; 24(4):626–627.
- Louis, ED, Marder, K, Cote, L, Pullman, S, Ford, B, Wilder, D, et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African-Americans, White and Hispanics in Northern Manhattan, NY. *Arch Neurol*. 1995; 52:1201–1205.
- Louis, ED, Shungu, DC, Chan, S, Mao, X, Jurewicz, EC, Watner, D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett*. 2002; 333:17–20.
- Louis, ED, Vonsattel, JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord*. 2008; 23:174–182.
- Louis, ED, Wendt, KJ, Pullman, SL, Ford, B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol*. 1998; 55:1553–1559.
- Louis, ED, Zheng, W, Jurewicz, EC, Watnwer, D, Chen, J, Factor-Litvak, P, et al. Elevation of blood β -carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology*. 2002; 59:1940.
- Louis, ED. Essential tremor. *Lancet Neurol*. 2005; 4:101–103.
- Lyons, KE, Pahwa, R. Deep brain stimulation and essential tremor. *J Clin Neurophysiol*. 2004; 21:2–5.
- Mao, CC, Guidotti, A, Costa, E. Inhibition by diazepam of the tremor and the increase of cerebellar cGMP content elicited by harmaline. *Brain Res*. 1975; 83:516–519.
- Massey, EW, Durham, NC, Paulson, GW. Essential vocal tremor: clinical characteristics and response to therapy. *South Med J*. 1985; 78:316–317.
- Minor, L. Uber hereditaren tremor. *Berl Ges f psychiatr u Nervenkrankh*. 1922; 13:514–516.
- Murray, TJ. Essential Tremor. *Can Med Assoc J*. 1981; 1559–1565.

- Murray, TJ. Long-term therapy of essential tremor with propranolol. *Can Med Assoc J.* 1976; 115:892–894.
- Nagaseki, Y, Shibasaki, T, Hirai, T, Kawashima, Y, Hirato, M, Wada, H, et al. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg.* 1986; 65:296–302.
- Naragatham, N, Kalasabail, G. Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J Neurol Sci.* 1997; 149:195–196.
- O'Brien, MD, Upton, AR, Toseland, PA. Benign familial tremor treated with primidone. *Br Med J.* 1981; 282:178–180.
- Ohye, C, Narabayashi, H. Physiological study of presumed ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurosurg.* 1979; 50:290–297.
- Ondo, W, Hunter, C, Vuong, KD, Schwartz, K, Jankovic, J, et al. Gabapentin for essential tremor: a multiple dose, double-blind, placebo controlled trial. *Mov Disord.* 2000; 678–682.
- Ondo, W, Vuong, KD, Jankovic, J. Assessment of hearing loss in essential tremor. *Neurology.* 2002; 58(suppl3):A219–A220.
- Pagan, FL, Butman, JÁ, Dambrosia, JM, Hallett, M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology.* 2003; 60:1344–1347.
- Pahwa, R, Lyons, K, Huble, JP, Busenbark, KL, Troster, AI, Wilkinson, S, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord.* 1998; 13:465–467.
- Parkinson, J. An essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely & Jones, 1817. [ed. fac simile Med class 1938; 2: 964.97.].
- Patten, BM. Wilson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore: Urban e Schwarzenberg; 1988:179–190.
- Pereira, JS, Pimentel, MLV, Nicaretta, DH. *Arq Neuropsiquiatr.* 1993; 51(3):337–340.
- Pinto, AD, Lang, AE, Chen, R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology.* 2003; 60:1985–1987.
- Rajput, A, Robinson, CA, Rajput, AH. Essential tremor course and disability. A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology.* 2004; 62:932–936.
- Rajput, AH, Offord, KP, Beard, CM, Kurland, LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45 year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984; 47:466–470.
- Rajput, AH, Roldisky, B, Ang, A, Rajput, A. Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases. *Neurology* 1991; 41:1422–1424
- Rappaport, MS, Gentry, RT, Schneider, DR, Dole, VP. Ethanol effects on harmaline-induced tremor and increase of cerebellar cyclic GMP. *Life Sci.* 1984; 34:49–56.

Rautakorpi, I, Takala, J, Martilla, RJ, Sievers, K, Rinne, UK. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scand*. 1982; 66:58–67.

Raymond, F. Un cas de tremblement essentiel congénital (du type sénile). *Rev Neurol*. 1901; 9:478–480.

Romeo, S, Berardelli, A, Pedace, F, Inghilleri, M, Giovanelli, M, Manfredi, M. Cortical excitability in patients with essential tremor. *Muscle Nerve*. 1998; 21:1208–1304.

Shatunov, A, Sambuughin, N, Jankovic, J, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain*. 2006; 129:2318–2331.

Singer, C, Sanchez-Ramos, J, Weiner, WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord*. 1994; 9:193–196.

Stefansson, H, Steinberg, S, Petursson, H, Gustafsson, O, Gudjonsdottir, IH, Jonsdottir, GA, et al. *Nature Genet*. 2009; 41:277–279.

Stolze, H, Petersen, G, Raethjen, J, Wenzelburger, R, Deuschl, G. Gait analysis in essential tremor: further evidence for a cerebellar dysfunction. *Mov Disord*. 2000; 15(suppl3):87.

Sydow, O, Thobois, S, Alesch, F, Speelman, JD, study collaborators. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:1387–1391.

Wills, AJ, Jenkins, IH, Thompson, PD, Findley, LJ, Brooks. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol*. 1994; 36:636–642.

Winckler, GF, Young, RR. Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremor of the familial senile or essential varieties. *N Eng J Med*. 1974; 18:984–988.

Wissel, J, Masuhr, F, Schelosky, L. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord*. 1997; 12:722–725.

Young, RR, Growdon, JH, Shahani, T. Beta-adrenergic mechanism in action tremor. *N England J Med*. 1975; 293:950–953.

CAPÍTULO 37

Doença de Parkinson

Egberto Reis Barbosa e Henrique Ballalai Ferraz

Entre as moléstias que afetam o sistema nervoso central (SNC), a doença de Parkinson (DP) apresenta importância especial, pois se inclui entre as mais frequentes enfermidades neurológicas, com prevalência na população ao redor de 100 a 150 casos por 100.000 habitantes. A DP é uma moléstia crônica e progressiva do SNC, que acomete principalmente o sistema motor, porém manifestações não motoras, como distúrbios cognitivos, psiquiátricos e autonômicos, hiposmia, fadiga e dor, também podem ocorrer. O início da doença ocorre geralmente próximo dos 60 anos de idade, acometendo ambos os sexos e diferentes raças. Os casos da doença que têm início antes dos 40 anos são considerados DP de início precoce.

A etiologia da doença ainda é obscura, contudo supõe-se a participação de vários mecanismos etiopatogênicos, como fatores genéticos, neurotoxinas ambientais, estresse oxidativo, anormalidades mitocondriais e excitotoxicidade. As manifestações motoras da DP estão relacionadas com a perda progressiva de neurônios da parte compacta da substância negra. A degeneração nesses neurônios é irreversível e resulta na diminuição da produção de dopamina, acarretando alterações funcionais no circuito dos núcleos da base. Admite-se atualmente que manifestações não motoras da doença, como hiposmia, constipação intestinal, depressão e transtorno comportamental da fase REM (*rapid eye movement*) do sono estão presentes anos antes do surgimento das dificuldades motoras.

Os estudos de Braak *et al.* indicam que essas manifestações pré-motoras da DP estão relacionadas com o acometimento de estruturas do bulbo e da ponte no tronco cerebral, além do sistema olfatório. Portanto, o processo degenerativo na DP parece ter progressão caudocranial, iniciando-se no tronco cerebral baixo (fase pré-motora) e evoluindo de forma ascendente, passando pelo mesencéfalo (fase motora), até atingir estruturas corticais que integram funções cognitivas (fase avançada).

QUADRO CLÍNICO

Na DP a principal manifestação clínica é a síndrome parkinsoniana, decorrente do comprometimento da via dopaminérgica nigroestriatal. Na DP o quadro clínico é dominado pelas manifestações motoras representadas pela síndrome parkinsoniana, mas alterações não motoras já mencionadas frequentemente estão presentes e decorrem, em parte, do envolvimento de estruturas fora do circuito dos núcleos da base.

O parkinsonismo ou a síndrome parkinsoniana é um dos mais frequentes tipos de distúrbio do movimento e apresenta-se com quatro componentes básicos: acinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural. Pelo menos dois desses componentes são necessários para a caracterização da síndrome.

A acinesia é caracterizada por pobreza de movimentos e lentidão na iniciação e na execução de atos motores voluntários e automáticos, associada à dificuldade na mudança de padrões motores, na ausência de paralisia. Esse tipo de desordem motora pode englobar ainda incapacidade de sustentar movimentos repetitivos, fadigabilidade anormal e dificuldade de realizar atos motores simultâneos.

O termo bradicinesia ou oligocinesia refere-se mais especificamente à lentidão na execução de movimentos. Hipocinesia é a designação dada por alguns autores para a pobreza de movimentos manifestada por redução da expressão facial (hipomímia), diminuição da expressão gestual corporal, incluindo a diminuição ou ausência dos movimentos associados dos membros superiores durante a marcha (marcha em bloco) e redução da deglutição automática da saliva, levando ao acúmulo da mesma e perda pela comissura labial (sialorreia). Outro distúrbio motor relacionado com a acinesia é a aceleração involuntária na execução de movimentos automáticos, e a sua forma mais conhecida é a festinação, que se caracteriza pela aceleração involuntária da marcha.

Outras alterações motoras eventualmente presentes nas síndromes parkinsonianas e consideradas independentes da acinesia, do ponto de vista fisiopatológico, mas semiologicamente com ela relacionados, são a acinesia súbita e a cinesia paradoxal. A acinesia súbita, o bloqueio ou o congelamento (*freezing*) caracteriza-se pela perda abrupta da capacidade de iniciar ou sustentar uma atividade motora específica, mantendo-se as demais inalteradas. Manifesta-se mais frequentemente durante a marcha e pode, portanto, ocorrer como uma hesitação no seu início ou determinar uma frenagem súbita dos movimentos dos membros inferiores, às vezes levando à queda, já que a inércia tende a manter o corpo em movimento. A acinesia súbita pode surgir quando o paciente se depara com um obstáculo real, como uma pequena elevação do solo, ou apenas visual, como uma faixa pintada no solo. Outras vezes, uma situação de tensão emocional pode desencadear o fenômeno. Determinados estímulos sensoriais ou motores podem fazer desaparecer essa dificuldade, e alguns pacientes, conscientes desse fato, utilizam-no para controlar a acinesia súbita. Esse tipo de quadro motor é incomum nos primeiros anos de evolução da DP, mas tende a surgir com a progressão da doença, podendo agravar consideravelmente a incapacidade motora. Outro fenômeno que pode ocorrer nas fases mais avançadas da DP é a festinação da marcha, que, como já referido, consiste na aceleração involuntária dos passos, que pode levar à queda. O inverso da acinesia súbita pode ocorrer no parkinsonismo, ou seja, melhora abrupta e de curta duração do desempenho motor, quando sob forte emoção. Esse fenômeno é conhecido como cinesia paradoxal. A acinesia súbita e a cinesia paradoxal, diversamente da acinesia, que é dependente do déficit dopaminérgico, parecem estar relacionadas com oscilações de atividade noradrenérgica.

No parkinsonismo, a escrita sofre modificações precoces e tende à micrografia. A marcha desenvolve-se a pequenos passos, às vezes arrastando os pés e, como já mencionado, há perda dos movimentos associados dos membros superiores (marcha em bloco). Na fala, há comprometimento da fonação e da articulação das palavras, configurando um tipo de disartria denominada hipocinética. Nessa disartria sobressaem: redução do volume da fala, que pode tornar-se apenas um sussurro; perda da capacidade de inflexão da voz, que se torna monótona; e distúrbios do ritmo, que podem consistir em episódios de hesitação inicial e cadência lenta, pontuada por pausas inadequadas, hesitações ou acelerações involuntárias (semelhantes à festinação da marcha).

A rigidez é outra anormalidade motora quase sempre presente nas síndromes parkinsonianas. Trata-se da hipertonía denominada plástica. A resistência à movimentação do membro afetado pode ser contínua ou intermitente, sendo que esta configura o fenômeno da “roda dentada”. Outra característica da hipertonía plástica é o acometimento preferencial da musculatura flexora, determinando alterações típicas da postura, com anteroflexão do tronco e semiflexão dos membros (postura simiesca). Outro aspecto semiológico relacionado com a hipertonía plástica é a exacerbação dos reflexos tônicos segmentares (reação paradoxal de Westphal ou reflexo local de postura de Foix-Thévenard). Esse fenômeno pode ser mais facilmente observado quando o examinador faz a flexão dorsal do pé do paciente. Essa movimentação passiva desencadeia contração prolongada dos músculos envolvidos, levando à persistência dessa postura por algum tempo.

O tremor parkinsoniano é clinicamente descrito como de repouso, exacerbando-se durante a

marcha, no esforço mental e em situações de tensão emocional, diminuindo com a movimentação voluntária do segmento afetado e desaparecendo com o sono. A frequência varia de quatro a seis ciclos por segundo e costuma envolver preferencialmente as mãos, configurando a alternância entre pronação e supinação ou flexão e extensão dos dedos. Em pacientes com DP, eventualmente pode estar presente tremor postural associado, ou não, ao tremor de repouso.

A instabilidade postural é decorrente da perda de reflexos de readaptação postural. Esse distúrbio, que não é comum em fases iniciais de evolução da DP, eventualmente evidenciando-se apenas em mudanças bruscas de direção durante a marcha, posteriormente pode agravar-se e determinar quedas frequentes. Blefarospasmo espontâneo ou provocado pela pesquisa de reflexo glabellar pode ocorrer na DP e é comum em várias formas de parkinsonismo, notoriamente no pós-encefalítico. A limitação da convergência ocular é uma anormalidade frequentemente observada na DP, assim como a paresia do olhar vertical para cima, igualmente comum em indivíduos idosos.

As alterações cognitivas em fases iniciais da moléstia, quando presentes, geralmente são discretas (distúrbios visuoespaciais) e sem repercussão significativa sobre o desempenho cognitivo. Entretanto, em cerca de 20% a 40% dos casos, em fases adiantadas da evolução da doença, podem instalar-se alterações cognitivas graves, configurando quadro demencial. No contexto das alterações psiquiátricas na DP, destaca-se a depressão, que está presente em cerca de 40% dos pacientes com DP, podendo ocorrer em qualquer fase da evolução da doença. Entre as alterações autonômicas, a mais frequente é a obstipação intestinal, porém podem estar ainda presentes: seborreia, hipotensão postural e disfunções urinárias. A hiposmia está presente em cerca de 80%-90% dos pacientes com DP, e pode ser um dado clínico útil para, em casos de dúvida diagnóstica, distinguir a DP do tremor essencial ou de certas formas de parkinsonismo degenerativo (paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal), condições nas quais o olfato está geralmente preservado.

Atualmente duas formas da DP podem ser distinguidas. A forma clássica, de início na meia-idade, e a forma genética geralmente de início mais precoce e frequentemente com história familiar positiva. Hoje vários tipos da forma genética da DP são conhecidos e designados pela sigla PARK, com numeração de 1 a 15. O mais comum desses tipos é o PARK 2, que se manifesta com caráter recessivo, tendo sido encontrado em populações das mais diversas etnias, inclusive em nosso país.

DIAGNÓSTICO DA DP

A identificação da DP manifestada por meio do quadro clínico clássico, descrito anteriormente, geralmente não oferece dificuldades. Porém, em fases iniciais ou mesmo em fases mais avançadas, a DP pode apresentar-se com formas fragmentárias de parkinsonismo, dificultando o seu reconhecimento. Essas formas fragmentárias de parkinsonismo podem ser divididas em dois tipos básicos: a forma rigidoacinéctica, caracterizada pela presença de acinesia e/ou rigidez, e a forma hipercinéctica, em que está presente apenas o tremor.

Nas formas rigidoacinécticas, a diferenciação deve ser feita em relação a algumas condições. Quando bilateral, deve ser diferenciada de quadro depressivo e hipotireoidismo. Em situações em que o quadro rigidoacinéctico é unilateral, a dificuldade motora pode simular hemiparesia, devido à disfunção do trato corticoespinal (lesão piramidal). A ausência de outras anormalidades, comumente presentes na síndrome piramidal, tais como hipertonía elástica, hiperreflexia, sinal de Babinski e abolição do reflexo abdominal, permite a diferenciação. Na síndrome parkinsoniana que se expressa apenas por tremor, o diagnóstico diferencial deve ser feito com relação ao tremor essencial. No [Quadro 37.1](#), são mostradas as diferenças básicas entre os dois tipos de tremor.

Quadro 37.1 Diagnóstico diferencial entre tremor parkinsoniano e tremor essencial

Tremor Parkinsoniano	Tremor Essencial
• Repouso	• Postural
• Unilateral/Assimétrico	• Simétrico/Discreta Assimetria
• Pode acometer áreas localizadas do segmento cefálico	• Pode acometer segmento cefálico
• História familiar positiva em 5%-10% dos casos	• Melhora com álcool
• Responde a drogas dopaminérgicas e anticolinérgicas	• História familiar positiva em 30%-40% dos casos
	• Responde a betabloqueadores e primidona

Embora na maioria dos casos esses critérios para diferenciação permitam separar as duas condições, em pacientes com DP, a distinção pode ser mais difícil em função da comorbidade. Nessa situação, são de grande valia os critérios propostos pelo consenso sobre tremores da Movement Disorders Society a propósito da caracterização dos diversos tipos de tremor na DP, conforme consta no [Quadro 37.2](#).

Quadro 37.2 Tremor na Doença de Parkinson (DP)

Tipo I – Tremor parkinsoniano clássico:
repouso ou repouso + postural/cinético com a mesma frequência (4-9 Hz)

Tipo II – Tremor de repouso + postural/cinético com frequências diferentes, sendo o tremor postural predominante
>> Comorbidade: DP + tremor essencial (< 10% dos pacientes com DP)

Tipo III – Tremor postural/cinético (4-9 Hz) sem componente de repouso
>> Comorbidade: Forma rigidoacinéctica da DP + tremor essencial

Tremor de repouso monossintomático: ausência de outros sinais de parkinsonismo)
com duração maior que 2a >> DP?

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS SÍNDROMES PARKINSONIANAS

As diversas formas de parkinsonismo podem ser classificadas em três tipos básicos: parkinsonismo primário (DP idiopática e as formas genéticas); parkinsonismo secundário; e parkinsonismo-plus ou atípico. O diagnóstico de parkinsonismo primário pressupõe a exclusão das outras duas formas, que serão, portanto abordadas inicialmente.

Parkinsonismo Secundário

No [Quadro 37.3](#) estão relacionadas as principais causas de parkinsonismo secundário. Entre elas, destacam-se as drogas que bloqueiam os receptores dopaminérgicos, como os neurolépticos e os antiveriginosos (bloqueadores de canais de cálcio), como a flunarizina e a cinarizina. Dado importante a ser considerado é que o parkinsonismo induzido por drogas pode persistir por semanas ou meses após a retirada do agente causador. Dessa forma, as informações de anamnese a serem obtidas em

pacientes portadores de parkinsonismo devem ser bastante minuciosas com relação a esse aspecto. A identificação de muitas causas de parkinsonismo secundário pode ser feita por meio de dados de anamnese, exames de neuroimagem e eventualmente investigação metabólica para hipoparatiroidismo.

Quadro 37.3 Causas de parkinsonismo secundário

Drogas: neurolépticos (fenotiazínicos, butirofenonas, tioxantenos, reserpina, tetrabenazina), antieméticos (benzamidas), bloqueadores de canais de cálcio (cinarizina, flunarizina), amiodarona, lítio, ciclosporina, antidepressivos inibidores de recaptação de serotonina e duais, meperidina

Intoxicações Exógenas: manganês, monóxido de carbono, dissulfeto de carbono, metil-fenil-tetrahidroperidina (MPTP), metanol, organofosforados, herbicidas (paraquat, glifosato)

Infecções: encefalites virais, síndrome da imunodeficiência adquirida, neurolues, neurocisticercose

Doença Vascular Cerebral

Traumatismo Cranioencefálico

Processos Expansivos do SNC

Hidrocefalia

Distúrbios Metabólicos: hipoparatiroidismo, hipotireoidismo etc.

Parkinsonismo Atípico

O parkinsonismo-plus ou atípico é a denominação empregada para caracterizar quadros neurológicos em que uma síndrome parkinsoniana, geralmente apenas expressada por acinesia e rigidez (sem tremor), associa-se a distúrbios autonômicos, cerebelares, piramidais, de neurônio motor inferior ou, ainda, de motricidade ocular extrínseca. O parkinsonismo atípico, ao contrário do que ocorre com a DP, geralmente instala-se de forma simétrica e responde mal a drogas de efeito antiparkinsoniano, inclusive a levodopa. Essa forma de parkinsonismo relaciona-se com uma série de moléstias neurológicas degenerativas ou dismetabólicas, que podem ser didaticamente divididas em dois grupos: A) doenças, geralmente esporádicas, que se instalam na meia-idade (após os 40 anos); B) doenças instaladas antes dos 40 anos, frequentemente com história familiar positiva. O grupo A inclui as seguintes condições: paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, degeneração corticobasal e demência dos corpos de Lewy. Essas doenças neurodegenerativas são as que oferecem maiores dificuldades para serem distinguidas da DP, porque, do mesmo modo que a forma clássica da DP, instalam-se na meia-idade (acima dos 40 anos) e geralmente são esporádicas. O reconhecimento precoce dessas moléstias reveste-se ainda de grande importância, porque todas apresentam prognóstico pior que a DP.

Dada a relevância desse grupo de moléstias na diferenciação com a DP, faremos uma breve descrição de suas características, com ênfase nos critérios habitualmente empregados para o diagnóstico diferencial. O [Quadro 37.4](#) apresenta sinais e sintomas que devem servir como alerta da possibilidade de parkinsonismo atípico, sinais conhecidos como *red flags*. Outras informações sobre as mesmas são abordadas no capítulo de parkinsonismo atípico.

Quadro 37.4 Evidências de parkinsonismo atípico (*Red Flags*)

Início precoce; história familiar positiva; instalação bilateral e simétrica ou aguda; evolução por patamares; assimetria acentuada e persistente

Ausência de tremor de repouso; presença de tremor atípico

Instabilidade postural, demência ou distúrbios autonômicos graves em fase inicial da doença

Presença de déficit de olhar vertical para baixo; sinais piramidais; sinais cerebelares; mioclonias; acometimento de neurônio motor inferior; sinais parietais ou síndrome da mão estrangeira em qualquer fase da evolução da doença

Parkinsonismo afetando exclusivamente a marcha

Resposta precária à levodopa

Parkinsonismo Atípico Grupo A

Paralisia Supranuclear Progressiva: A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é a forma de parkinsonismo atípico mais frequente. É uma taupatia que se apresenta na sua forma mais típica como uma síndrome parkinsoniana em que sobressai a instabilidade postural que, diferentemente do que ocorre na DP, é acentuada já em fase inicial da doença. Posteriormente, ao longo do segundo ou do terceiro ano de evolução da doença, manifesta-se a oftalmoparesia supranuclear vertical (OSV), que vem a definir o diagnóstico da PSP. Outras manifestações frequentes são queixas visuais (diplopia, borramento visual, fotofobia), alterações cognitivas (apatia, disfunção executiva, diminuição da fluência verbal) e quadro pseudobulbar.

Apesar do refinamento dos critérios diagnósticos na PSP, a abrangência do espectro clínico da doença não é ainda totalmente clara e, na prática, o reconhecimento da moléstia, por vezes, é desafiador. Em estudo abrangendo 180 casos que tinham diagnóstico em vida de PSP, feito por neurologistas; o diagnóstico neuropatológico em 43 casos (35%) mostrou tratar-se de outras patologias, incluindo atrofia de múltiplos sistemas, doença de Alzheimer, degeneração corticobasal, doença difusa dos corpos de Lewy e doença cerebrovascular. Outro estudo clinicopatológico recente sugere a existência de duas formas da moléstia: PSP-parkinsonismo, que mais se assemelha à DP, com parkinsonismo assimétrico, evolução mais lenta (sobrevida de 9 anos) e resposta parcial à levodopa, ocorrendo em cerca de 30% dos casos de PSP; e a forma clássica da PSP, que se apresenta com o quadro descrito originalmente por Steele, Richardson e Olszewski, com evolução mais rápida e quadro neurológico mais grave. No [Quadro 37.5](#) estão especificadas as principais diferenças clínicas, farmacológicas e de neuroimagem entre a DP e a PSP.

Quadro 37.5 Principais diferenças entre a doença de parkinson (DP) e a paralisia supranuclear progressiva (PSP)

PSP	DP
Parkinsonismo simétrico Instabilidade postural e quedas precoces Postura do tronco em extensão Expressão facial de “espanto” Tremor de repouso incomum Frequência de piscamento: 3–5/min. Proeminente OSV Posturas distônicas de predomínio de axial IRM: Redução de diâmetro do mesencéfalo Resposta precária à levodopa	Assimetria no início Manifestações tardias Postura em flexão Hipomímia Tremor de repouso frequente Frequência de piscamento: 10–14/min. Eventual OSV para cima Predomínio em membros Alterações inespecíficas Boa resposta

OSV: Oftalmoparesia Supranuclear Vertical; IMR: Imagens de Ressonância Magnética.

OSV: Oftalmoparesia Supranuclear Vertical; IMR: Imagens de Ressonância Magnética.

Atrofia de Múltiplos Sistemas: A atrofia de múltiplos sistemas (AMS) é uma doença que pode manifestar-se de duas formas: uma com predomínio de parkinsonismo (forma rigidoacinéctica ou estriatonigral) e outra com predomínio de alterações cerebelares (tipo atrofia olivopontocerebelar), ambas associadas a distúrbios autonômicos graves (hipotensão postural, impotência sexual e disfunção de esfíncter vesical). A forma rigidoacinéctica é a mais comum (cerca de 80% dos casos) e a que pode ser confundida com a DP. A denominação síndrome de Shy-Drager é frequentemente empregada para designar essa forma da AMS. O exame eletromiográfico de esfíncter anal ou uretral externo visa detectar sinais de denervação que refletem o comprometimento do núcleo de Onuf (segmentos sacrais S2 e S3 da medula espinal). Apesar da sensibilidade desse tipo de avaliação para o diagnóstico de AMS, sua especificidade tem sido contestada, pois pacientes em fase avançada de DP ou mesmo PSP podem apresentar anormalidades similares.

Degeneração Corticobasal: A degeneração corticobasal (DCB) é uma doença degenerativa relacionada com a proteína tau, com descrição mais recente, mais rara, de início mais tardio e de mais difícil caracterização do que a PSP e a AMS. Na sua forma mais conhecida, a DCB apresenta-se com uma síndrome rigidoacinéctica (às vezes com posturas distônicas), com acentuada e persistente assimetria, associada a uma ou mais das seguintes manifestações de disfunção cortical: apraxia ideomotora, síndrome da mão alienígena, alterações sensoriais corticais (p. ex.: fenômeno de extinção, agorafestesia, estereognosia) ou mioclonias corticais. Da mesma forma que a PSP e a AMS, responde mal à levodopa. Mais recentemente, tem sido reconhecida uma variante da moléstia, possivelmente ocorrendo com a mesma frequência que a forma clássica, a qual se manifesta com quadro predominantemente de disfunções cognitivas de tipo frontal ou afasia primária progressiva. Essa variante deve ser diferenciada das demências frontotemporais. Por outro lado, sugere-se que a síndrome clínica clássica de DCB, pode estar presente em diversas afecções, principalmente nas taupatias (PSP e demências frontotemporais) e, em cerca de metade dos casos que apresentam síndrome clínica de DCB, o exame anatomopatológico é compatível com outra doença.

A principal alteração de neuroimagem na DCB é a atrofia cerebral assimétrica. Em estudo de 16 casos de DCB por IMR e SPECT (*single-photon emission CT*), foi descrita a presença, na maioria dos pacientes avaliados, de hipersinal na substância branca subcortical em região frontoparietal (IRM) e hipoperfusão do frontoparietal e dos núcleos da base (SPECT), contralaterais ao lado clinicamente mais afetado. A investigação complementar na DCB é importante para afastar outras etiologias,

principalmente quando observamos síndromes corticais focais.

Demência com Corpos de Lewy: Os corpos de Lewy, inclusões intraneuronais tipicamente encontradas na substância negra de pacientes com DP, no fim dos anos 70, começaram a ser identificados em várias outras áreas do encéfalo, incluindo o córtex cerebral, em indivíduos que haviam falecido com quadro demencial. Definiu-se, a partir de então, uma nova entidade nosológica, denominada “demência com corpos de Lewy” (DCL), em que as características clínicas predominantes são parkinsonismo e demência frequentemente associados a quadro alucinatorio visual.

Cerca de 15%-20% dos pacientes com DP desenvolvem quadro demencial em fases avançadas da doença. Contrariamente, na DCL, o quadro demencial está presente em fases iniciais da evolução da moléstia. Por outro lado, alucinações visuais espontâneas, não relacionadas com efeito de drogas, são extremamente raras na DP, mas frequentes na DCL. Embora para critérios de diagnóstico da DCL seja incluído apenas o parkinsonismo espontâneo, pacientes com essa moléstia que não apresentam sinais de parkinsonismo são extremamente susceptíveis a desenvolverem esse tipo de alteração quando tratados com neurolépticos, mesmo em baixas doses, drogas que frequentemente são empregadas para controlar as alucinações visuais ou outros distúrbios psiquiátricos. Esse tipo de resposta aos neurolépticos em pacientes ainda não diagnosticados pode levantar a suspeita de que se trate da DCL.

Parkinsonismo Atípico Grupo B

Esse grupo de doenças é mais facilmente distinguível da DP por suas características básicas, já mencionadas: instalação precoce e frequente positividade de história familiar. No [Quadro 37.6](#) constam as principais moléstias desse grupo.

Quadro 37.6 Causas de parkinsonismo atípico de início precoce e/ou com história familiar

- Doença de Wilson
- Doença de Hallervorden-Spatz
- Calcificação estriato-pálido-denteada (Síndrome de Fahr)
- degeneração palidal (pura ou pálido-luysiana/nigral/nigro-espinal/nigro-luysiana/ dentato-rubro-pálido-nigral)
- Parkinsonismo com neuroacantocitose
- Doença de Machado-Joseph
- Demência frontotemporal com parkinsonismo (Cr/17)
- Forma rígida da doença de Huntington (variante de Westphal)
- Complexo parkinsonismo – demência – esclerose lateral amiotrófica de Guam
- Parkinsonismo atípico das Antilhas (Guadalupe)

Em pacientes com parkinsonismo de início precoce, a doença de Wilson deve sempre ser considerada e investigada por meio do estudo do metabolismo do cobre, pois comporta tratamento específico. A presença de sinais de parkinsonismo é comum em pacientes com doença de Wilson. Machado, *et al.* constataram a presença de algum sinal de parkinsonismo em 78 (66%) de 119 casos com manifestações neurológicas. Contudo, na doença de Wilson, na maioria dos casos, o parkinsonismo está associado a quadro distônico ou tremor postural, dado que facilita o diagnóstico. Outro elemento que pode auxiliar na identificação dessa moléstia é a presença de anel de Kayser-

Fleischer, consequente a depósito de cobre na córnea, que é encontrado virtualmente em todos os casos que expressam alterações neurológicas.

A neurodegeneração associada a Pantotenato-Kinase (PKAN) ou síndrome de Hallevorden Spatz), que se instala mais tardiamente (na adolescência ou no adulto jovem), pode manifestar-se com quadro em que predomina o parkinsonismo, diferentemente do que ocorre na infância, quando as manifestações distônicas são mais comuns. As alterações de sinal no globo pálido (aspecto em “olhos de tigre”) são muito sugestivas, embora não exclusivas, dessa moléstia. A doença de Huntington, quando instalada precocemente, ou seja, nas primeiras 3 décadas de vida, frequentemente manifesta-se com quadro rigidoacinéptico, contrariamente ao que ocorre na forma clássica que se inicia mais tardiamente, na qual predominam os movimentos coreicos. A presença de história familiar facilita o diagnóstico que, uma vez suspeitado, pode ser comprovado por meio de teste de DNA.

Na doença de Machado-Joseph (atrofia espinocerebelar tipo 3), o parkinsonismo, quando presente, geralmente se associa a outras anormalidades neurológicas. Novamente a história familiar pode ser útil para o diagnóstico, que é feito por meio de teste genético.

A calcificação dos gânglios da base que pode manifestar-se com variadas formas de quadro neurológico, inclusive parkinsonismo, pode ser constatada à tomografia de crânio (TC).

A neuroacantocitose, condição rara que geralmente manifesta-se com quadro coreico, excepcionalmente pode apresentar-se com parkinsonismo, e o diagnóstico baseia-se na presença das alterações hematológicas próprias dessa condição.

Entre as diversas formas de degeneração palidal, algumas podem expressar-se com parkinsonismo. Essas entidades são raras e geralmente o seu diagnóstico só é comprovado em necrópsia. A suspeição pode basear-se na presença de parkinsonismo atípico e eventualmente em alterações de neuroimagem. A atrofia pálido-dentato-rubro-luisiana pode ser diagnosticada com base em teste genético.

Na demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17, além da presença da deterioração cognitiva precoce, há história familiar positiva. O teste genético confirma o diagnóstico.

O complexo parkinsonismo-demência-esclerose lateral amiotrófica da ilha de Guam e o parkinsonismo atípico de Guadalupe (Antilhas) são entidades patológicas restritas a essas regiões.

Exames Complementares e Testes Terapêuticos no Diagnóstico da DP

Os exames de neuroimagem estrutural (TC e IRM) ou funcional (*positron emission tomography* e *single photon emission computed tomography*), particularmente os primeiros, são de grande utilidade na diferenciação entre a DP e as síndromes parkinsonianas de diversas etiologias. Contudo, não há anormalidades evidenciáveis por esses exames que sejam características da DP. Recentemente têm sido descritas anormalidades da ecogenicidade na substância negra demonstráveis por sonografia transcraniana em pacientes com DP. Ainda que o significado dessas evidências deva ser devidamente elucidado por novos estudos, em nosso meio, esse recurso diagnóstico já está sendo introduzido.

O teste da apomorfina, que é um potente agonista dopaminérgico D1 e D2, consiste na administração de 1,5 mg dessa substância por via subcutânea, precedida pelo uso do antiemético domperidona. Este deve ser administrado na dose de 20 mg, 3 vezes por dia, durante 1-3 dias antes do teste. A avaliação da resposta deve ser feita pelo bloco III da UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). As doses podem ser repetidas, caso não haja resposta a cada 30 minutos até 5-10 mg no total. Considera-se como resultado positivo melhora de 15%-20%. O teste da apomorfina é útil para avaliar a responsividade dopaminérgica e tem sensibilidade de cerca de 80%. Contudo, a

responsividade dopaminérgica não é exclusiva da DP. Pacientes com outras doenças que se manifestam com parkinsonismo podem apresentar resposta, ainda que inferior à observada na DP, a agentes dopaminérgicos e, portanto, resposta positiva ao teste da apomorfina. Entre essas doenças, destacam-se aquelas que são mais difíceis de serem diferenciadas da DP, como PSP e AMS. Estima-se que 20% dos pacientes com PSP e 50% dos casos de AMS respondam à levodopa nas fases iniciais dessas doenças. Particularmente na mas, a resposta a agentes dopaminérgicos pode aproximar-se daquela observada na DP e, eventualmente, persistir até fases mais avançadas da moléstia. Deve-se considerar ainda que, embora a boa resposta à levodopa seja uma regra na DP, há relatos, raros, de casos dessa moléstia, com comprovação por necropsia, que não respondem a essa droga.

Tratamento

A levodopa segue sendo a principal forma de tratamento da DP desde o seu lançamento comercial, no final dos anos 1960. Atua diretamente sobre a deficiência dopaminérgica, que é a base fisiopatológica dos sinais e sintomas motores associados à doença. É a droga mais eficaz para o controle dos sintomas motores, mas seu uso pode estar associado a problemas, especialmente no longo prazo, podendo ocorrer redução do tempo de efeito (*wearing-off*) e movimentos involuntários (discinesias). O [Quadro 37.7](#) enumera as principais complicações tardias associadas ao tratamento com a levodopa.

Quadro 37.7 Principais complicações tardias associadas ao tratamento com levodopa

- Encurtamento do efeito (“wearing-off”)
- Discinesias
 - De período “on”
 - de pico de dose (no auge do período “on”)
 - em onda quadrada (todo o período “on”)
 - Bifásica (no início e/ou no final do efeito)
 - Distonia precoce da manhã

A levodopa, na realidade, é considerada uma “pró-droga”, pois seu efeito é decorrente da conversão para dopamina. A dopamina, se ministrada por via oral ou parenteral, é incapaz de transpor a barreira hematoencefálica e, por essa razão, utiliza-se a levodopa. Na corrente sanguínea, a levodopa pode ser metabolizada por duas enzimas, a descarboxilase dos aminoácidos aromáticos (DAAA) ou dopa descarboxilase (DDC) e a catecol-orto-metil-dopa (COMT), convertendo-a, já no sangue periférico, em dopamina e 3-metil-dopa, respectivamente. É possível bloquear a conversão da levodopa no sangue periférico utilizando-se drogas que atuam nestas enzimas.

Um dos principais problemas da levodopa é sua meia-vida curta, que é de 90 minutos. Os preparados comerciais de levodopa vêm com drogas inibidoras da dopa descarboxilase (DDC) no sangue periférico, para permitir maior entrada de levodopa no SNC e minimizar os efeitos adversos da ação direta da dopamina sobre os receptores periféricos (hipotensão postural, náuseas e vômitos). Há dois inibidores periféricos de DDC disponíveis comercialmente, a carbidopa e a benserazida. Nos últimos anos, surgiu o preparado comercial que combina à levodopa dois inibidores enzimáticos periféricos, a carbidopa e a entacapona, esta última, uma droga inibidora da catecol-orto-metil-

transferase (COMT). A tripla combinação (levodopa, carbidopa e entacapona) permite maior biodisponibilidade de levodopa, embora eleve o custo do tratamento dopaminérgico.

Nas fases iniciais da DP, a utilização de preparados comerciais de levodopa é muito bem-sucedida, na maioria das vezes. O uso de 2 a 4 doses diárias de levodopa permite um efeito homogêneo e estável durante as 24 horas do dia. Nas fases iniciais, ainda existem neurônios dopaminérgicos sobreviventes e, com a entrada da levodopa no cérebro, parte dela é convertida em dopamina dentro do neurônio e estocada em vesículas, para ser utilizada posteriormente. Outra parte da levodopa é convertida em dopamina e utilizada imediatamente no terminal sináptico. Com o passar do tempo, a reserva de neurônios dopaminérgicos vai escasseando; a maior parte da levodopa passa a ser convertida em dopamina fora do neurônio dopaminérgico, e o tempo de efeito passa a ser quase o mesmo do de sua meia-vida (90 minutos). Essa é uma das razões para a ocorrência de uma das complicações mais frequentes do tratamento da DP, o encurtamento do tempo de efeito (*wearing-off*).

Com o tratamento com levodopa, os receptores dopaminérgicos são estimulados de um modo não fisiológico, pois o estímulo ocorre intermitentemente, ou seja, de forma pulsátil. Nos não parkinsonianos, o estímulo sobre os receptores dopaminérgicos estriatais ocorre de forma tônica, contínua, sem grandes oscilações ao longo do período ativo do paciente. Com o estímulo pulsátil, não fisiológico, ocorre uma modificação no citoplasma do neurônio pós-sináptico, levando a um processo de fosforilação de proteínas que irão modificar o funcionamento de outros receptores, como os de glutamato (receptor NMDA) e os receptores de adenosina A2A. Com o passar do tempo, essa modificação dos receptores leva a disparos anormais no neurônio pós-sináptico, modificando todo o funcionamento do circuito dos núcleos da base e agravando as oscilações motoras e o aparecimento de discinesias.

Todas as outras opções terapêuticas para o tratamento da DP são menos eficazes que a levodopa, mas têm meia-vida plasmática maior e, portanto, um perfil de efeitos adversos diferente, não estando associados a *wearing-off* e discinesias. Temos como drogas com ação no sistema dopaminérgico, além da levodopa, os agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, ropinirol e pramipexol), os inibidores da MAO (selegilina e rasagilina) e os inibidores da COMT (entacapona e tolcapona). As drogas com ação fora do sistema dopaminérgico são os anticolinérgicos (biperideno e triexifenidila) e os antilutamatérgicos (amantadina). Os anticolinérgicos, a selegilina e a amantadina são as drogas com menor capacidade para reverter a sintomatologia parkinsoniana, mas que podem ter um papel útil no tratamento.

Os anticolinérgicos (biperideno e triexifenidila) são cada vez menos utilizados no tratamento da DP. Embora tenham uma ação contra o tremor de repouso e a rigidez razoável, o perfil de efeitos adversos não é favorável para esse tipo de medicação. A ação anticolinérgica sistêmica é significativa e caracteriza-se por constipação intestinal, ou piora da já existente, secura da boca, turvação visual (interferência na contração pupilar) e retenção urinária. Nos pacientes mais velhos, especialmente após os 70 anos de idade, ou naqueles com qualquer grau de declínio cognitivo, costumam ocorrer delírios e alucinações. Estudos de longo prazo demonstram que o uso de anticolinérgicos aumenta o risco de os pacientes desenvolverem demência nas fases mais avançadas da DP. Essa é uma das principais razões de termos praticamente abolido o uso dessa classe de medicação.

No grupo das drogas com ação inibitória sobre a enzima MAO-B (IMAO-B), temos a selegilina e a rasagilina. A selegilina está em uso desde os anos 1980, tem ação sintomática discreta e suposta ação neuroprotetora nunca devidamente comprovada. O estudo DATATOP, concluído em 1989, mostrou que os pacientes que recebem selegilina em fase inicial da doença têm um ritmo de progressão dos sintomas menor do que nos pacientes que recebem placebo. É possível que a razão seja apenas o efeito sintomático da droga do que propriamente um efeito neuroprotetor. A rasagilina, um IMAO-B de geração mais recente, tem a seu favor o fato de ter efeito sintomático aparentemente maior do que a selegilina, e os estudos demonstram que iniciar precocemente o tratamento com a droga determina

melhor evolução no longo prazo. A rasagilina também pode ser útil na fase avançada no controle das complicações de longo prazo.

A amantadina tem efeito sintomático modesto na fase inicial e pode ser útil no controle das discinesias na fase avançada. A amantadina é uma droga com ação bloqueadora dos receptores NMDA e, por essa razão, pode atuar nas discinesias.

Os agonistas dopaminérgicos disponíveis são o pramipexol, o ropinirol e a bromocriptina. São mais potentes que as drogas com ação fora do sistema dopaminérgico, mas têm menor eficácia sobre os sintomas motores e menor tolerabilidade em relação à levodopa. Podem levar a náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, sonolência, alucinações e delírios com muito mais frequência que a levodopa. O perfil de tolerabilidade do pramipexol e do ropinirol é muito superior e, por essa razão, são quase sempre preferidos em detrimento da bromocriptina. O ropinirol não está mais no mercado brasileiro, e o pramipexol é o agonista mais utilizado atualmente. O pramipexol pode ocasionar ainda edema de membros inferiores reversível com a retirada da medicação. Nos últimos anos, foram descritos distúrbios comportamentais, como hipersexualidade, comportamento obsessivo e jogo patológico associados ao uso de pramipexol, especialmente nos pacientes que recebem doses mais altas.

Os pacientes que iniciam o tratamento com agonista dopaminérgico em vez de levodopa demoram mais tempo para desenvolver discinesias, mas, com o tempo, o risco se iguala nos dois grupos. Um estudo que comparou pacientes que haviam iniciado o tratamento com agonista dopaminérgico (bromocriptina) com os que iniciaram com levodopa revelou que, após 14 anos, a prevalência de discinesia era a mesma. O que parece definir o risco de discinesia é a dose diária total da levodopa. Quanto maior a dose, maior o risco de discinesia. Os agonistas são drogas úteis na fase inicial para controle dos sintomas motores com pouca ou nenhuma incapacitação. Na fase avançada, nos casos em que ainda não fazem parte do esquema terapêutico, podem ser adicionados ao tratamento com levodopa para controlar as complicações, como o *wearing-off* e as discinesias.

Durante algum tempo, suspeitou-se de que a levodopa fosse neurotóxica e que pudesse aumentar o ritmo de perda neuronal. Entretanto, não há na literatura qualquer evidência nesse sentido. Pelo contrário, o estudo ELLDOPA (levodopa precoce *versus* levodopa tardia na DP) mostrou que os pacientes que recebem levodopa logo nas fases iniciais da doença evoluem melhor do que os que recebem placebo. Nesse estudo, os dois grupos (com e sem levodopa) foram comparados depois de 40 semanas. Ambos os grupos fizeram 2 semanas de interrupção da levodopa ou do placebo e constatou-se que os escores motores estavam melhores no grupo da levodopa. Isso quer dizer que, ao contrário do que se esperaria se a levodopa fosse neurotóxica, há uma ação “neuroprotetora” da levodopa em relação ao placebo. Na realidade, essa suposta ação parece ter relação com o fato de o paciente receber alguma forma de tratamento, não necessariamente a levodopa. Ainda nesse estudo ELLDOPA, foi demonstrado que quanto menor a dose de levodopa menor o risco de aparecerem complicações do tipo flutuações e discinesias.

O uso dos inibidores da COMT (ICOMT) só faz sentido quando usados em conjunto com a levodopa. Podem ser utilizados na fase avançada, melhorando as flutuações motoras do tipo *wearing-off*. A adição do ICOMT ao tratamento pode inicialmente piorar as discinesias, já que proporciona aumento na estimulação dopaminérgica. Numa segunda etapa, é possível reduzir a dose total de levodopa, melhorando as discinesias sem que necessariamente o *wearing-off* retorne.

Estratégias de tratamento

Uma vez feito o diagnóstico de DP, intervir farmacologicamente parece fazer diferença na evolução da doença. Não existe uma fórmula pronta e acabada para se estabelecer um tratamento padrão para cada fase da doença. Não há esquema terapêutico “certo” ou “errado” para o parkinsoniano. Cada

paciente deve ter sua necessidade individualizada para depois se estabelecer um plano de tratamento. Levamos em consideração a idade do paciente – e portanto sua expectativa de vida – e o grau de incapacitação funcional, se o paciente ainda mantém atividade de trabalho. Podemos considerar, em ordem decrescente de eficácia para controle das manifestações motoras, a levodopa, seguida dos agonistas dopaminérgicos e, depois, dos demais antiparkinsonianos.

A [Figura 37.1](#) mostra as principais indicações de levodopa na fase inicial da DP. Nos pacientes mais jovens (abaixo de 70 anos), tendemos a deixar a levodopa para uma fase posterior, pois com isso conseguimos postergar as complicações de longo prazo. Entretanto, se o grau de incapacitação do paciente é muito alto ou se está em vida profissional ativa e seu emprego pode ser ameaçado por causa dos sintomas da DP, a levodopa pode ser a droga escolhida, mesmo nas fases iniciais da doença. Se o paciente é mais velho (acima de 70 anos) ou se já tem um grau de comprometimento cognitivo, também optamos por levodopa de início, ainda que não exista incapacitação significativa. Isso se deve à melhor tolerabilidade da levodopa com relação a todos os outros antiparkinsonianos e pelo fato de a expectativa de vida ser menor.

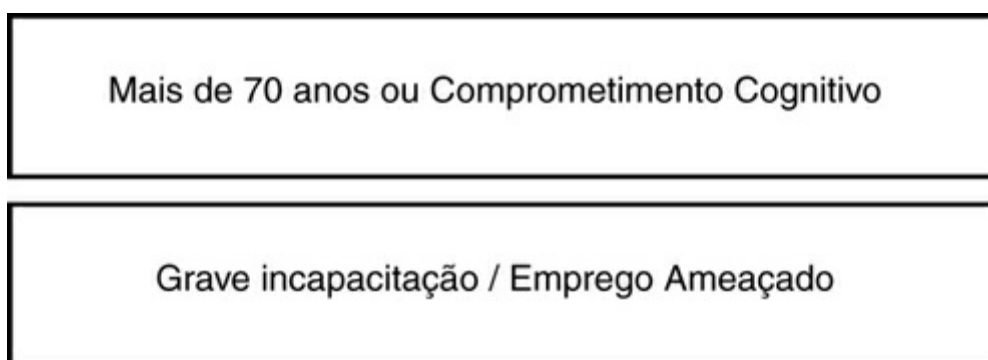


FIGURA 37.1 Indicações de levodopa na fase inicial da DP

A opção à levodopa na fase inicial são os agonistas dopaminérgicos quando a sintomatologia é mais significativa. Se os sintomas são leves e não incapacitantes, podemos optar por IMAO-B ou amantadina.

O [Quadro 37.8](#) mostra as principais medicações utilizadas na fase inicial da DP. As doses indicadas para início e manutenção são apenas sugestões, podendo variar de acordo com a experiência de cada um. Não há uma dose-limite para a levodopa, mas é recomendado manter a menor dose possível para o controle dos sintomas. Pacientes que necessitam mais do que 300 ou 400 mg ao dia de levodopa terão maior benefício se, em vez de incrementar a dose, adicionar agonista dopaminérgico ao esquema. Raramente os pacientes em fase avançada toleram doses maiores do que 1.200 a 1.500 mg de levodopa ao dia, sem que ocorram discinesias graves e alteração do comportamento. A dose mínima para efeito satisfatório do pramipexol é de 1,5 mg ao dia (em três tomadas), e o limite é de 4,5 mg ao dia. A entacapona deve ser prescrita sempre junto com a levodopa, e a dose é de 200 mg a cada tomada, independentemente da dose da levodopa concomitante. Há apresentação comercial em que a levodopa e a carbidopa já vêm combinadas à entacapona no mesmo comprimido. A dose-limite de amantadina é de 300 mg ao dia, mas excepcionalmente prescreve-se 400 mg ao dia. A selegilina tem dose-limite de 10 mg ao dia. Nos poucos casos em que se prescrevem anticolinérgicos (triexifenidila ou biperideno), inicia-se com 1 mg ao dia e faz-se aumentos graduais de 1 mg a cada 5 ou 7 dias, até uma dose de manutenção de 4 a 12 mg ao dia.

Quadro 37.8 Principais medicações utilizadas na fase inicial

da DP

Medicação	Dose inicial	Dose de manutenção
Levodopa 200 + Benserazida 50	¼ A a ½ cp. 2×/dia	½ cp. 3 a 5 ×/dia
Levodopa 250 + Carbidopa 25	½ cp. 2×/dia	½ cp. 3 a 5 ×/dia
Pramipexol	0,125 mg 3×/dia	0,5 a 1 mg 3×/dia
Entacapona 200 mg	1 cp. junto com cada tomada de levodopa	1 cp. junto com cada toma de levodopa
Amantadina 100 mg	1 cp. 2×/dia	1 cp. 2 a 3 ×/dia
Selegilina 5 mg	½ cp. 2×/dia	1 cp. 2×/dia

Na fase avançada, individualizamos a estratégia de acordo com o tipo de complicação. No encurtamento do efeito (*wearing-off*) ou com discinesias tendemos, numa primeira etapa, a fracionar o número de tomadas da levodopa – passamos, por exemplo de 1 comprimido três vezes ao dia para meio comprimido seis vezes ao dia. Numa segunda etapa, adicionamos ICOMT ou pramipexol ao tratamento. As discinesias tendem a diminuir se conseguimos reduzir a dose total de levodopa do paciente, mas nem sempre isso é possível. Nesses casos, a adição de amantadina ao tratamento promove significativa melhora do quadro, especialmente se o paciente tem discinesias de pico de dose. Em casos de discinesia intensa e refratária às medidas habituais, pode ser prescrita a clozapina.

Medidas dietéticas, visando melhorar a absorção e a entrada da levodopa no SNC, podem ajudar uma parte dos pacientes. Recomendamos que os paciente tomem os comprimidos da levodopa longe das refeições, especialmente das refeições de alto conteúdo proteico. Os aminoácidos competem com a levodopa pelos receptores celulares do intestino e da barreira hematoencefálica.

Pacientes com demora em iniciar o efeito (retardo no “on”) podem-se beneficiar de levodopa na forma dispersível, diluída em água, que costuma ter absorção mais rápida. Os bloqueios motores (*freezing*) dificilmente melhoram com intervenção farmacológica, mas os episódios podem reduzir com a adição de pramipexol ou de selegilina ao tratamento no caso de ocorrerem nos períodos “off”. A melhor maneira de sair do bloqueio motor é por meio de manobras mentais e pistas do ambiente para retirar os pés do solo (p. ex.: contar até 3 e tirar o pé do chão) ou colocar um obstáculo à frente do paciente para que ele tenha que transpô-lo.

O tratamento da depressão pode ser feito com qualquer dos antidepressivos tricíclicos ou dos inibidores seletivos de recaptura da serotonina. Temos boa experiência com o uso de sertralina, escitalopram e venlafaxina. A demência pode ser manejada adequadamente com os anticolinesterásicos (rivastigmina, donepezila e galantamina). A rivastigmina, das três drogas, é a usada por um maior número de pacientes estudados. Nessa fase, alucinações e delírios são frequentes e, além dos anticolinesterásicos, pode-se adicionar quetiapina (doses de 50 a 200 mg ao dia) ou clozapina (doses de 12,5 a 100 mg ao dia). Constipação intestinal pode ser manejada com orientação dietética rica em fibras associada a laxantes não irritantes da mucosa intestinal.

A principal indicação para o tratamento cirúrgico é para os casos em que ocorrem as complicações motoras de longo prazo, apesar da melhor combinação de drogas antiparkinsonsianas. Deve ser evitada nos casos de declínio cognitivo, pois o procedimento pode agravar essas complicações. O tratamento cirúrgico pode ser feito com cirurgias ablativas (talamotomia, palidotomia e subtalamotomia) ou com estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation* – DBS). O alvo para escolha do tratamento cirúrgico pode variar de acordo com a sintomatologia. A talamotomia costuma ser o alvo de escolha quando o tremor unilateral é a principal manifestação da doença. A palidotomia é a cirurgia escolhida nos casos de discinesia. A cirurgia ablativa tem sido menos utilizada, já que estes procedimentos não devem ser feitos bilateralmente (alto risco de síndrome pseudobulbar) e as

possíveis complicações advindas do procedimento são irreversíveis. A cirurgia com DBS é a melhor escolha quando disponível no centro de atendimento do paciente. Sua eficácia tem sido demonstrada e não resta dúvida de que esse tipo de abordagem proporciona melhor controle dos sintomas quando o melhor tratamento clínico disponível já está sendo ministrado ao paciente. As DBS no globo pálido ou no núcleo subtalâmico têm sido indicadas na maior parte dos casos e parece não haver diferença significativa na eficácia da abordagem dos dois alvos. Contudo, o custo elevado do procedimento tem inibido a popularização da DBS em nosso meio.

A fisioterapia e a fonoterapia podem ser indicadas em qualquer fase da doença, sempre em combinação com o tratamento medicamentoso. Temos priorizado a fisioterapia nos pacientes com queixas de postura, equilíbrio e marcha, pois são sintomas mais resistentes ao tratamento farmacológico. A fonoterapia é fundamental nos pacientes que apresentam problemas com a deglutição e a comunicação, haja vista as graves disartrofia e disfagia que alguns parkinsonianos manifestam. A fonoterapia tradicional é útil, assim como o método de reabilitação Lee-Silverman.

PROGNÓSTICO

A DP é uma doença de caráter progressivo e incurável até o momento. A evolução, entretanto, varia muito de paciente para paciente. Há casos de pacientes com 20 anos de evolução dos sintomas e, embora tenha havido progressão ao longo da vida, quase não há incapacitação física e complicações de fase avançada. Por outro lado, há pacientes com 1 ou 2 anos de doença que têm grave incapacitação e demência, mesmo recebendo tratamento adequado. Na média, podemos dizer que os pacientes mantêm-se bem por 4 ou 5 anos de tratamento para, depois, começarem as complicações (flutuações motoras e discinesias). Nessa segunda fase, há declínio da qualidade de vida, mas a maioria dos pacientes consegue manter sua independência no dia a dia. A partir de 10 anos de doença, aumenta muito o risco de demência e de declínio motor, fazendo com que o paciente se torne parcial ou totalmente dependente de um cuidador. A DP não leva a comprometimento respiratório, a menos que a aspiração de saliva ou de alimentos provoque infecções respiratórias recorrentes.

REFERÊNCIAS

KSM, Counsell, C. Changes of quality of life of people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:716–718.

Baker, R, Duncan, J, Lees, AJ. Subcutaneous apomorphine as a diagnostic test for dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet*. 1989; 1:675–678.

Bor-Seng-Shu, E, Fonoff, ET, Teixeira, MJ, Barbosa, ER. Substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Acta Neurochir*. 2010. [(in press).].

Braak, H, Del Tredici, K, Rub, U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24:197–211.

Brooks, DJ, Leinonen, M, Kuoppamäki, Nissinen, H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2008; 115:843–849.

Carrilho, PEM, Barbosa, ER. Progressive supranuclear palsy in a sample of Brazilian population. Clinical features of 16 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60:917–922.

- Chien, HF, Rohé, CF, Costa, MDL, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a novel parkin mutation in a genetic isolate from North Eastern Brazil. *Neurogenetics*. 2006; 7:13–19.
- Deuchl, G, Bain, P, Brin, M, et al. Ad Hoc Scientific Committee. Consensus Statement of the Movement Disorders Society on tremor. *Mov Disord*. 1998; 13(Suppl 3):2–23.
- Elble, R. Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Mov Disord*. 2002; 17:633–637.
- Encarnacion, EV, Hauser, RA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life and treatments. *Eur Neurol*. 2008; 60:57–66.
- Fahn, S, Oakes, D, Shoulson, I, Kieburtz, A, Rudolph, A, Lang, A, Olanow, CW, Tanner, C, Marek, K, Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351:2498–2508.
- Follett, K, Weaver, FM, Stern, M, et al. Pallidal versus subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *N Eng J Med*. 2010; 362:2077–2091.
- Giladi, N, Simon, ES, Korczyn, A, et al. Anal sphincter EMG does not distinguish between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Muscle Nerve*. 2000; 23:731–734.
- Gilman, S, Wenning, GK, Low, PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008; 71:670–676.
- Goetz, C. Hallucinations in Parkinson's disease: the clinical syndrome. *Adv Neurol*. 1999; 80:419–423.
- Grosset, DG, Schapira, AH. Timing to initiating of treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:615.
- Hauser, RA, Lew, MF, Hurtig, HI, Ondo, WG, Wojcieszek, J, Fitzer-Attas, J. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24:564–573.
- Hughes, AJ, Daniel, SE, Kilford, L, Lees, AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1992; 55:181–184.
- Josephs, KA, Dickson, DW. Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy brain bank. *Mov Disord*. 2003; 18:1018–1026.
- Karstædt, PJ, Pincus, JH, Coughlin, SS. Standard and controlled-release levodopa/carbidopa in patients with fluctuating Parkinson's disease on a protein redistribution diet. A preliminary report. *Arch Neurol*. 1991; 48:402–405.
- Katzenschlager, R, Head, J, Schrag, A, Ben-Shlomo, Y, Evans, A, Lees, AJ, Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008; 71:474–480.
- Koyama, M, Yagishita, A, Nakata, Y, et al. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiology*. 2007; 49:905–912.

- Kumar, R, Bergeron, C, Lang, AE. Corticobasal Degeneration. In: Jankovic JJ, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott; 2002:185–198.
- Leenders, KL. Corticobasal Degeneration. In: Wolters EC, Van Laar T, Berendse HW, eds. *Parkinsonism and Related Disorders*. Amsterdam: VU University Press; 2007:273–282.
- Litvan, I, Agyd, I, Calne, D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewsky syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996; 47:1–9.
- Litvan, I, Mangone, CA, Mckee, A, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1996; 60:615–620.
- Lubarsky, M, Juncos, JL. Progressive supranuclear palsy: a current review. *Neurologist*. 2008; 14:79–88.
- Machado, AAC, Chien, HF, Deguti, MM, Cançado, E, Azevedo, RS, Scaff, M, Barbosa, ER. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord*. 2006; 21:2192–2196.
- Maidment, I, Fox, C, Boustani, M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2006. [CD004747].
- Mark, MH, Lumping and splitting the parkinson plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy and corticobasal ganglionic degeneration. *Neurol Clin* 2001; 19:607–627
- Mckeith, IG, Dickson, DW, Lowe, J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65:1863–1872.
- Mizuno, Y, Yanagisawa, N, Kuno, S, et al. Randomized, Double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18:1149–1156.
- Olanow, CW, Rascol, O, Hauser, R, Feigin, PD, Jankovic, J, Lang, A, Langston, W, Melamed, E, Poewe, W, Stocchi, F, Tolosa, E. A double-blind delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:1268–1278.
- Palhagen, SE, Carlsson, M, Curman, E, Walinder, J, Granerus, A-K. Depressive illness in Parkinson's disease – indication of a more advanced and widespread neurodegenerative process? *Acta Neurol Scand*. 2008; 117:295–304.
- Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N England J Med*. 1989; 321:1364–1371.
- Prado, RC, Barbosa, ER. Depression in Parkinson's Disease: study of 60 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63:766–771.
- Rascol, O, Brooks, DJ, Melamed, E, Oertel, W, Poewe, W, Stocchi, F, Tolosa, E, LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations

(LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005; 365:914–916.

Sammour, ZM, Gomes, CM, Barbosa, ER, et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: Impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn*. 2009; 28:510–515.

Schwalb, JM, Hamani, C. History and future of deep brain stimulation. *J Am Soc Exp Neurotherap*. 2008; 5:3–13.

Silveira-Moriyama, L, Carvalho, MJ, Katzenchlager, R, Petrie, A, Barbosa, ER, Lees, AJ. The use of smell tests in the diagnosis of PD in Brazil. *Mov Disord*. 2008; 23:2328–2334.

Stowe, RL, Ives, NJ, Clarke, C, van Hilten, J, Ferreira, J, Hawker, RJ, Shah, L, Wheatley, K, Gray, R. Dopamine agonist in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2008. [CD006564].

Teive, HG, Arruda, WO, Werneck, LC. Movement disorders in a series of 83 spinocerebellar ataxia families. *Mov Disord*. 2002; 17(Suppl 5):S313.

Tolosa, E, Gaig, C, Santamaria, J, et al. Diagnosis and premotor phase of Parkinson's disease. *Neurology*. 2009; 72(Suppl 2):S12–S20.

Verhagen-Metman, L, Del Dotto, P, van den Munckhof, P, Fang, J, Mouradian, MM, Chase, TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 50:1323–1326.

Wadia, PM, Lang, AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Park Relat Disord*. 2007; 13(Suppl 3):S336–S340.

Walter, U, Dressler, D, Probst, T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2007; 64:1635–1640.

Weintraub, D, Hurtig, HI. Presentation and management of psychosis and Parkinson's disease and dementia with Lewy body. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:1491–1498.

Williams, A, Gill, S, Varma, T, Jenkinson, C, Quinn, N, Mitchell, R, Scott, R, Ives, N, Rick, C, Daniels, J, Patel, S, Wheatley, K, PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9:581–591.

Williams, DL, Silva, R, Paviour, DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*. 2005; 128:1247–1258.

Wolters, EC. Parkinsonism. In: Wolters, van Laar, Berendse, eds. *Parkinsonism and Related Disorders*. Amsterdam: VU University Press; 2007:131–142.

CAPÍTULO 38

Parkinsonismo Atípico

Orlando Graziani Povoas Barsottini, André Carvalho Felício e José Luiz Pedroso

Aproximadamente de 15% a 25% dos pacientes com diagnóstico inicial de doença de Parkinson (DP) irão desenvolver formas de parkinsonismo chamadas de atípicas ou *plus*. Nestas formas de parkinsonismo há a presença de sintomas e sinais pouco comuns na DP e uma resposta precária à terapia dopaminérgica, mesmo em altas doses. Neste grupo de doenças estão incluídas paralisia supranuclear progressiva (PSP), atrofia de múltiplos sistemas (AMS), degeneração corticobasal (DCB) e demência com corpúsculos de Lewy (DCL). Atualmente este grupo de doenças pode também ser dividido em formas esporádicas que incluem PSP, AMS, DCB e demência frontotemporal com inclusões ubiquitinas positivas (FTD-UI) ou formas familiares como as demências frontotemporais com mutações da progranulina (FTD-PRGR), demências frontotemporais associadas a parkinsonismo e mutação do cromossomo 17 (FTDP-17), além de formas de ataxias espinocerebelares hereditárias com predomínio de parkinsonismo (SCA tipos 2 e 3). Neste capítulo enfocaremos aspectos peculiares a PSP, AMS e DCB, enquanto outras doenças do grupo serão comentadas em outras seções deste livro. Historicamente é possível observar, em descrições médicas mais antigas, a provável presença destas doenças, porém somente a partir de 1960 estas descrições foram mais detalhadas do ponto de vista clinicopatológico, passando-se a considerar estas entidades doenças distintas. Hoje existe uma preocupação maior por parte dos neurologistas envolvidos com o estudo dos distúrbios do movimento na identificação destas síndromes, pois um diagnóstico outro que não a doença de Parkinson implica um prognóstico completamente diferente. Vale lembrar que o diagnóstico definitivo de qualquer uma destas doenças somente é possível mediante a análise anatomopatológica dos cérebros dos pacientes afetados.

ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS (AMS)

Em 1969 o termo atrofia de múltiplos sistemas foi introduzido por Graham e Oppenheimer, tentando-se combinar numa única doença pacientes que apresentavam achados da degeneração estriatonigral, degeneração olivopontocerebelar e síndrome de Shy-Drager. A AMS é uma doença neurodegenerativa esporádica na qual ocorre a associação de sintomas parkinsonianos, cerebelares, piramidais e autonômicos. A prevalência anual estimada para a doença é de 0,6:100.000 por ano, chegando até 3:100.000 em populações acima dos 50 anos. Quase 20 anos após a introdução do termo AMS descreveu-se a presença das inclusões citoplasmáticas gliais (ricas na presença da alfa-sinucleína) como o marcador da doença. Em virtude da abundante presença de alfa-sinucleína nesta doença, semelhante ao que ocorre com a DP e a demência com corpúsculos de Lewy, atualmente a AMS é classificada dentro do grupo das chamadas sinucleinopatias. Os critérios diagnósticos para a doença foram descritos inicialmente em 1999 e, em 2004, uma escala específica para sua avaliação também foi desenvolvida (*MSA rating scale* ou UMSARS).

Quadro clínico e diagnóstico

Quando há o predomínio dos sintomas parkinsonianos (degeneração estriatonigral), a doença é chamada de AMS-P; quando há o predomínio de sintomas cerebelares (atrofia olivopontocerebelar), é chamada de AMS-C. O predomínio de manifestações autonômicas (síndrome de Shy-Drager) ocorre em alguns casos. Porém a presença de sintomas autonômicos é obrigatória para o diagnóstico da doença, como podemos observar nos critérios diagnósticos de Gilman *et al* (Quadro 38.1). O diagnóstico também pode ser dividido em possível, provável e definitivo (Quadro 38.2). Os sintomas parkinsonianos podem ser muito semelhantes aos da DP, com bradicinesia, rigidez, desequilíbrio postural e até mesmo tremor de repouso. Pode haver resposta inicial à levodopa, mas, como visto em outras formas de parkinsonismo atípico, esta resposta desaparece com a progressão da doença. O quadro cerebelar é caracterizado principalmente por ataxia, alterações da motilidade ocular e desequilíbrio, levando também à ocorrência de quedas frequentes no início da doença. O quadro disautonômico é caracterizado principalmente por disfunção erétil nos homens, incontinência ou retenção urinária nas mulheres, hipotensão postural, obstipação intestinal e alterações da sudorese. Além destes sintomas e sinais mais comuns, cerca de 50% dos pacientes apresentam sinais de liberação piramidal. Disartria e disfagia podem aparecer já no primeiro ano da doença, e a presença de sinais como as *cold blue hands* (mãos frias e azuladas) e anterocolo torna o diagnóstico mais provável. A chamada “síndrome de Pisa”, na qual ocorre uma distonia axial com flexão tônica e lateral do tronco, cabeça e pescoço, pode ser um achado muito sugestivo de AMS. Disfunção cognitiva grave como na PSP não costuma ser encontrada, mas avaliações neuropsicológicas podem mostrar alterações de funções executivas. Atualmente os termos degeneração estriatonigral, síndrome de Shy-Drager e atrofia olivopontocerebelar esporádica são englobados na definição de AMS, em suas mais diversas combinações de sinais e sintomas. Os sintomas da AMS iniciam-se em torno da sexta década, porém em alguns casos podem começar antes da quarta década. Em estudo publicado por Wenning *et al.*, em 100 casos com diagnóstico de provável AMS, já no final da doença, 97% dos pacientes apresentavam sintomas disautonômicos; 91%, sintomas parkinsonianos; e 47%, sintomas cerebelares. Em outro estudo, realizado por Geser *et al.*, incluindo 437 pacientes de 19 centros europeus, 83% apresentavam disfunção urinária; 75%, hipotensão ortostática; 87%, parkinsonismo; e 64%, ataxia cerebelar. Os homens são afetados um pouco mais frequentemente do que as mulheres e a sobrevida média gira em torno de 6 a 7 anos.

Quadro 38.1 Critérios para o diagnóstico clínico da AMS

(Gilman *et al.*, 1999)

Domínio clínico

I Disfunção autonômica ou urinária

Achados de disfunção autonômica e urinária

1. Hipotensão ortostática (queda de pelo menos 20 mmHg na pressão sistólica e 10 mmHg na diastólica)
2. Incontinência ou retenção urinária
3. Disfunção erétil em homens

Critério para disfunção autonômica na AMS

1. Hipotensão ortostática ou
2. Incontinência urinária ou ambos

II Parkinsonismo

Achados de parkinsonismo

1. Bradicinesia
2. Rigidez
3. Instabilidade postural
4. Tremor (postural, repouso ou ambos)

Critério para parkinsonismo na AMS

Bradicinesia e pelo menos um dos itens de 2 a 4

III Disfunção cerebelar

Achados de disfunção cerebelar

1. Ataxia de marcha
2. Ataxia de membros
3. Presença de nistagmo
4. Disartria atáxica

Critério para disfunção cerebelar na AMS

1. Ataxia de marcha e pelo menos um dos itens de 2 a 4

Disfunção do trato corticoespinal

Achados de disfunção do trato corticoespinal

1. Resposta extensora plantar com hiper-reflexia

Critério para disfunção do trato corticoespinal

1. Disfunção do trato corticoespinal não é considerada no diagnóstico

Quadro 38.2 Categorias diagnósticas de AMS (Gilman et al., 1999)

AMS possível: um dos domínios (I, II ou III) mais dois achados de outros domínios

AMS provável: presença de disfunção autonômica e ou urinária mais parkinsonismo pouco responsivo a L-dopa ou disfunção cerebelar

AMS definitiva: Confirmação patológica da presença de alta densidade de inclusões citoplasmáticas gliais em associação a alterações degenerativas das vias nigroestriatal e olivopontocerebelar

Pacientes com AMS podem desenvolver discinesias por uso da levodopa, sendo interessante observar que estas discinesias envolvem principalmente a face e o pescoço e raramente são generalizadas. Pacientes com a forma AMS-P costumam apresentar evolução mais desfavorável do que aqueles com a forma AMS-C. Para o neurologista geral é importante estar atento para as ataxias de início tardio (> 50 anos), em pacientes sem história familiar de ataxia, nos quais a possibilidade de desenvolvimento de critérios clínicos para AMS, associando-se em geral achados de disautonomia, é em torno de 25%.

Achados anatomopatológicos

Entre as principais alterações anatomopatológicas observam-se a perda neuronal e gliose nas

seguintes estruturas: putâmen, núcleo caudado, globo pálido, substância negra, olivas inferiores, núcleos da ponte, células de Purkinje, núcleos autonômicos do tronco cerebral, coluna intermediolateral e núcleo de Onuf na medula espinal. Inclusões citoplasmáticas gliais e neuronais são encontradas em várias estruturas do sistema nervoso central (SNC), principalmente nos oligodendrócitos, sendo consideradas por alguns autores uma oligodendrogliopatia primária. A alfa-sinucleína é o maior componente destas inclusões, sendo que atualmente a AMS é classificada dentro do grupo das chamadas sinucleinopatias, assim como a DP. De forma semelhante a outras formas de parkinsonismo atípico, não existe um marcador biológico para a doença, sendo o diagnóstico basicamente clínico, enquanto alguns exames complementares podem auxiliar no diagnóstico. Na procura por genes candidatos para o aparecimento da doença observou-se que variantes do locus SNCA (rs11931074, rs3857059 e rs3822086) estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de atrofia de múltiplos sistemas.

Exames complementares

Nos estudos com ressonância magnética (RM) de alto campo (1,5 T) os efeitos da susceptibilidade magnética de ferro, neuromelanina e talvez de outros elementos causam redução da intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2. O putâmen aparece com sinal hipointenso, semelhante ou ainda menor do que o do globo pálido, onde a deposição de ferro é normal. Um fino halo de hipersinal pode ser caracterizado no aspecto lateral e posterior do putâmen ([Figura 38.1](#)). Alguns autores têm investigado a sensibilidade e a especificidade destes achados e, apesar de existirem dados conflitantes, é consenso que a concomitância de tais achados confere elevada especificidade no contexto clínico apropriado. Na forma AMS-C são esperadas atrofia e alteração de sinal das estruturas cerebelares, tornando o aspecto de imagem bastante específico, com alto valor preditivo. A degeneração do trato piramidal também pode ser verificada neste pacientes, particularmente quando utilizada na RM a sequência de transferência de magnetização. A eletroneuromiografia dos esfíncteres anal e uretral pode estar alterada devido aos processos degenerativos observados nos núcleos da medula espinal. A cintilografia cardíaca utilizando metaiodobenzilguanidina (MIBG) é um importante marcador cardíaco-autonômico para diferenciação entre AMS e DP, estando alterada neste último grupo. Métodos de imagem funcional (emissão de pósitrons [PET] e emissão de fóton único [SPECT]) com avaliações dopaminérgicas pré- e pós-sinápticas têm sido sugeridos como auxiliares no diagnóstico no início da doença, porém a real acurácia destes métodos ainda está abaixo do esperado, visto que muitos estudos utilizando estes métodos foram realizados em pacientes que já tinham o diagnóstico clínico da doença. Um estudo recente analisou o liquor cefalorraquidiano de indivíduos com síndromes parkinsonianas e os resultados mostraram que pacientes com atrofia de múltiplos sistemas e PSP-P tinham níveis mais elevados de proteína tau do que pacientes com DP, doença de Richardson e grupo controle. Porém é claro que ainda não há um marcador líquórico que possa diferenciar a AMS de outras formas de parkinsonismo degenerativo. Estudos de distúrbios do sono nestes pacientes podem evidenciar a presença do distúrbio comportamental do sono REM, estridor laringeo, apneia do sono e ronco excessivo, algumas vezes antecipando o aparecimento da doença em até vários anos. Considerando-se todo o grupo das sinucleinopatias, o distúrbio comportamental do sono REM parece mais prevalente na AMS. Outros testes para o estudo da função autonômica, como, por exemplo, o *Tilt Table Test*, podem identificar a hipotensão postural mesmo quando assintomática para o paciente afetado e deve ser solicitado quando se suspeita do diagnóstico.

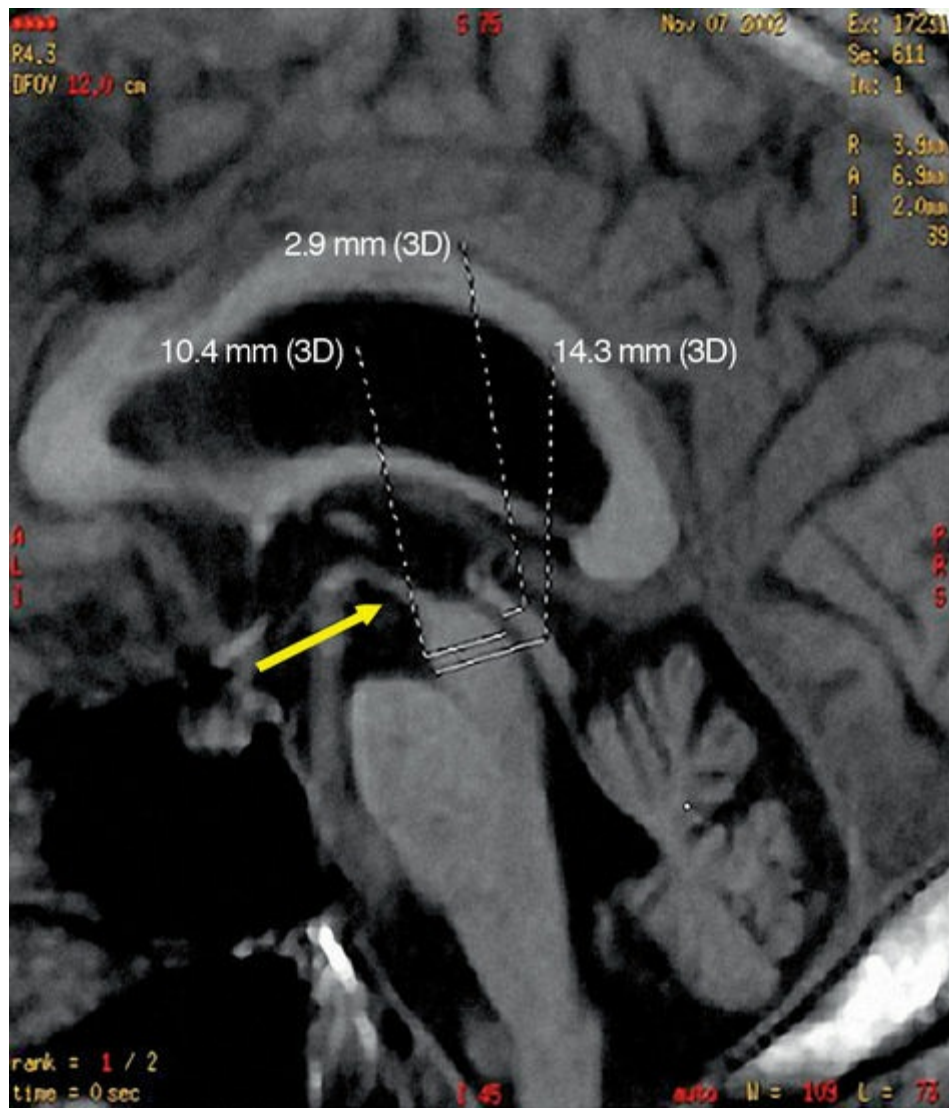


FIGURA 38.1 Análise da presença do halo putaminal na RM (T2) de corte axial.

Tratamento

A levodopa pode ser útil nos pacientes com AMS, havendo uma resposta de até 65% dos pacientes na fase inicial. Entretanto apenas 15% destes pacientes com resposta inicial irão manter uma resposta satisfatória em fases mais avançadas da doença. O uso de agonistas dopaminérgicos não mostrou ter qualquer benefício além daquele mostrado pela levodopa. Resultados recentes do Neuroprotection and Natural History In Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) não mostraram qualquer benefício na utilização do riluzole no tratamento da doença. A minociclina, uma tetraciclina com potencial efeito neuroprotetor, não modificou a evolução da doença após 24 e 48 semanas em um estudo duplo-cego e randomizado (Minocycline in European MSA trial). A rasagilina, um inibidor seletivo e irreversível da monoaminoxidase B (MAO-B), parece ser uma potencial candidata ao tratamento da AMS, já havendo um estudo em andamento na fase 3. Tal expectativa deve-se, em parte, aos resultados prévios do uso da rasagilina no estudo Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once daily (ADAGIO) para a DP.

A hipotensão postural pode ser tratada com medidas práticas e simples, como incremento de sal na dieta, aumento da ingestão de líquidos, uso de meias elásticas e elevação da cabeceira da cama ao dormir. Quando apenas estas medidas não são suficientes, podemos utilizar medicações como a

fludrocortisona, iniciando-se com a dose de 0,1mg ao dia e aumentando progressivamente até 0,3mg ao dia, se necessário. Outra droga muito utilizada é a midodrina, um agonista alfa-adrenérgico. A dose inicial é de 2,5 mg ao dia e pode ser aumentada conforme a necessidade. A medicação usada para a incontinência urinária habitualmente é a oxibutinina, nas doses de 5 a 10 mg ao deitar, enquanto os casos de constipação intestinal se beneficiam do uso de laxantes e de dietas ricas em fibras. Já existem relatos do uso do sildenafil para pacientes com AMS e disfunção erétil, com bons resultados e segurança satisfatória.

Atualmente o desenvolvimento de estratégias antiagregação da alfa-sinucleína parece ser um alvo importante para o tratamento da doença, e, entre as drogas com potencial ação nesta direção, destaca-se a rifampicina, um antibiótico comum usado no tratamento de tuberculose e lepra, que parece ter efeito inibitório sobre a agregação da alfa-sinucleína.

PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA (PSP)

Introdução

A paralisia supranuclear progressiva (PSP), também denominada síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, é considerada a causa mais comum de parkinsonismo de caráter degenerativo após a DP. A forma clássica da doença consiste em alterações na marcha, oftalmoparesia, alteração cognitiva e parkinsonismo, embora outros fenótipos e variantes da síndrome clínica clássica tenham sido descritos. A prevalência da doença é proporcional à idade e estima-se que sua frequência na população geral seja 6 a 10 % da DP, ou seis a sete casos por 100 mil habitantes. O pico de incidência da PSP ocorre aos 63 anos de idade, e o diagnóstico clínico correto geralmente é feito 3,6 a 4,9 anos após o início dos sintomas.

A PSP é classificada dentro do grupo de doenças denominadas taupatias, que são doenças neurológicas de caráter degenerativo que cursam com alterações patológicas na proteína tau, cuja função é promover a estabilidade estrutural dos microtúbulos, componentes essenciais do citoesqueleto neuronal. Existem várias taupatias descritas até o momento, estando incluídas, além da PSP: doença de Alzheimer, degeneração corticobasal, demência frontotemporal com parkinsonismo ligado ao cromossomo 17, doença de Pick, doença de Niemann-Pick tipo C, parkinsonismo pós-encefálico e complexo Parkinson-demência de Guam. A PSP tem sido tradicionalmente descrita como doença esporádica, embora casos familiares tenham sido descritos.

Quadro clínico e diagnóstico

A PSP é frequentemente subdiagnosticada e, muitas vezes, confundida com a DP. Menos da metade dos pacientes com confirmação anatomopatológica de PSP receberam diagnóstico clínico correto da doença. Os critérios do Instituto Nacional Americano de Doenças Neurológicas, em conjunto com a Sociedade para PSP (NINDS-PSPS), detectaram apenas 50% a 70% dos pacientes em 3 anos de doença. Muitas variantes clínicas têm sido recentemente descritas, o que dificulta a sua identificação precoce. As seis variantes clinicopatológicas estão listadas adiante podem ser separadas pelas diferenças entre: gravidade, regiões anatômicas acometidas e aspectos clínicos.

- **Síndrome de Richardson (SR):** forma clássica e mais comum de PSP, começando após os 40 anos. O início geralmente ocorre com dificuldades na marcha e quedas frequentes sem perda da consciência. A presença de retrocólis como fenômeno distônico é comum, assim como rigidez com predomínio axial. Sintomas oculares precoces incluem visão turva, sacadas hipométricas, fotofobia, paresia da movimentação ocular vertical e blefarospasmo. A paresia supranuclear, de predomínio

vertical, é um dos elementos diagnósticos definitivos, porém surge alguns anos após o início da doença. Outros achados frequentes incluem: apatia, alterações nas funções executivas, sinal do aplauso, apraxia de abertura ocular, disfagia e disartria.

• **PSP-parkinsonismo (PSP-P):** o fenótipo PSP-P tem progressão mais indolente do que os demais. Os sinais incluem: bradicinesia e rigidez, tremor, apresentação assimétrica, movimentação ocular normal e resposta transitória à levopoda. Quedas e envolvimento cognitivo ocorrem mais tardiamente do que na SR, e, após 6 anos de seguimento, os aspectos clínicos podem ser similares.

• **PSP-acinesia pura com bloqueio de marcha (PSP-PAGF):** os aspectos clínicos se caracterizam por alteração progressiva na marcha, com hesitação para início da deambulação e, conseqüentemente, *freezing*. Alterações da escrita e da fala também ocorrem. Não acontecem tremor, rigidez, demência ou anormalidades da movimentação ocular nos primeiros 5 anos da doença. Os achados clínicos clássicos da PSP podem surgir tardiamente ou estar ausentes.

• **PSP-afasia progressiva não fluente (PSP-PNFA):** a apresentação clínica se caracteriza por disfunções na fluência, hesitação para início da fala, erros fonêmicos e agramatismos. Acometimento da memória e da praxia é mais frequente. Pacientes com PSP-PNFA apresentam menos atrofia do tronco cerebral, porém maior atrofia pré-frontal.

• **PSP-cerebelar:** Kanazawa *et al.* (2009) recentemente descreveram envolvimento cerebelar na PSP. Alguns pacientes apresentavam ataxia como sintoma inicial e mais marcante na síndrome.

Os critérios do NINDS-PSPS definiram três níveis de certeza em relação ao diagnóstico (Quadro 38.3):

Quadro 38.3 Critérios para diagnóstico clínico de PSP (NINDS-PSPS)

I. – Critérios maiores

- a. Início após os 40 anos
- b. Evolução progressiva
- c. Paralisia supranuclear do olhar com envolvimento das miradas para baixo

II. – Critérios menores

- a. Desequilíbrio postural precoce; quedas
- b. Bradicinesia
- c. Disfagia ou disartria precoce
- d. Síndrome do lobo frontal (bradifrenia, apatia, perseveração, *grasping*)
- e. Distonia axial proeminente (hiperextensão do tronco ou pescoço)

Categorias diagnósticas de PSP (NINDS-PSPS)

PSP provável: presença dos três critérios maiores e três ou mais critérios menores

PSP possível: presença dos três critérios maiores e dois critérios menores

PSP definida: PSP provável ou possível, com evidência histológica típica de PSP

1. Diagnóstico definitivo: somente possível com estudo anatomopatológico.

2. Diagnóstico provável: requer a presença de parkinsonismo simétrico, com acometimento mais axial que apendicular, com pouca ou nenhuma resposta à levopoda, idade mínima de início aos 40 anos, presença de oftalmoplegia supranuclear vertical e instabilidade postural importante, com quedas precoces nos primeiros anos da doença.

3. Diagnóstico possível: inclui parâmetros semelhantes, porém concede a lentificação do movimento sacádico ocular no lugar da oftalmoparesia franca.

Embora os critérios diagnósticos para PSP (NINDS-PSPS) tenham alta especificidade, carecem de sensibilidade, o que pode, muitas vezes, justificar o atraso no diagnóstico clínico.

Achados anatomopatológicos

A fisiopatologia da PSP é caracterizada pelo acúmulo de proteína tau e filamentos de neurópilo no núcleo subtalâmico, globo pálido, núcleo rubro, substância negra, estriado, tegumento da ponte, núcleo do oculomotor, bulbo e núcleo denteado. O achado mais específico é a presença de tufo de astrócitos em forma de estrela e enovelados neurofibrilares, que podem ser visualizados com microscópio de luz, e anticorpos contra a proteína tau.

Existem seis isoformas de proteína tau encontradas em cérebros de adultos, que se diferenciam por dois fatores: o primeiro é a quantidade de uma repetição específica de 31 aminoácidos na porção carboxiterminal, definindo três isoformas com três repetições, denominadas 3R, e três isoformas com quatro repetições, denominadas 4R; o segundo é a presença ou não de inserções de 29 ou 58 aminoácidos localizados na porção aminoterminal. O tecido neuronal humano tem níveis equilibrados de 3R e 4R, o que é crucial para a estabilidade estrutural e funcional dos microtúbulos. No caso da PSP, existe predominância de isoformas da proteína tau com 4R, o que é considerado um dos fatores que podem contribuir para o processo degenerativo. As seis isoformas são derivadas de um único gene, localizado no cromossomo 17. A desregulação das junções do éxon 10 pode explicar a conformação da proteína tau em enovelados neurofibrilares tanto na PSP quanto em outras taupatias.

Exames complementares

Análise por RM do crânio pode auxiliar na diferenciação entre PSP, DP e outros parkinsonismos atípicos, como a atrofia de múltiplos sistemas. [Cosottini et al. \(2007\)](#), analisando atrofia do mesencéfalo por meio de técnicas para sua mensuração em pacientes clinicamente diagnosticados com PSP, demonstraram que a análise da área do mesencéfalo tinha a maior acurácia diagnóstica para diferenciação entre PSP e outras condições, com sensibilidade de 100% e especificidade de 95%. A análise por RM de crânio mostrada na [Figura 38.2](#) demonstra aspecto clássico de imagem em PSP, que se caracteriza pela atrofia do mesencéfalo, também denominada “sinal do pinguim”. Ao analisar a RM de crânio em pacientes com suspeita clínica de PSP, os seguintes detalhes devem ser mensurados e avaliados:

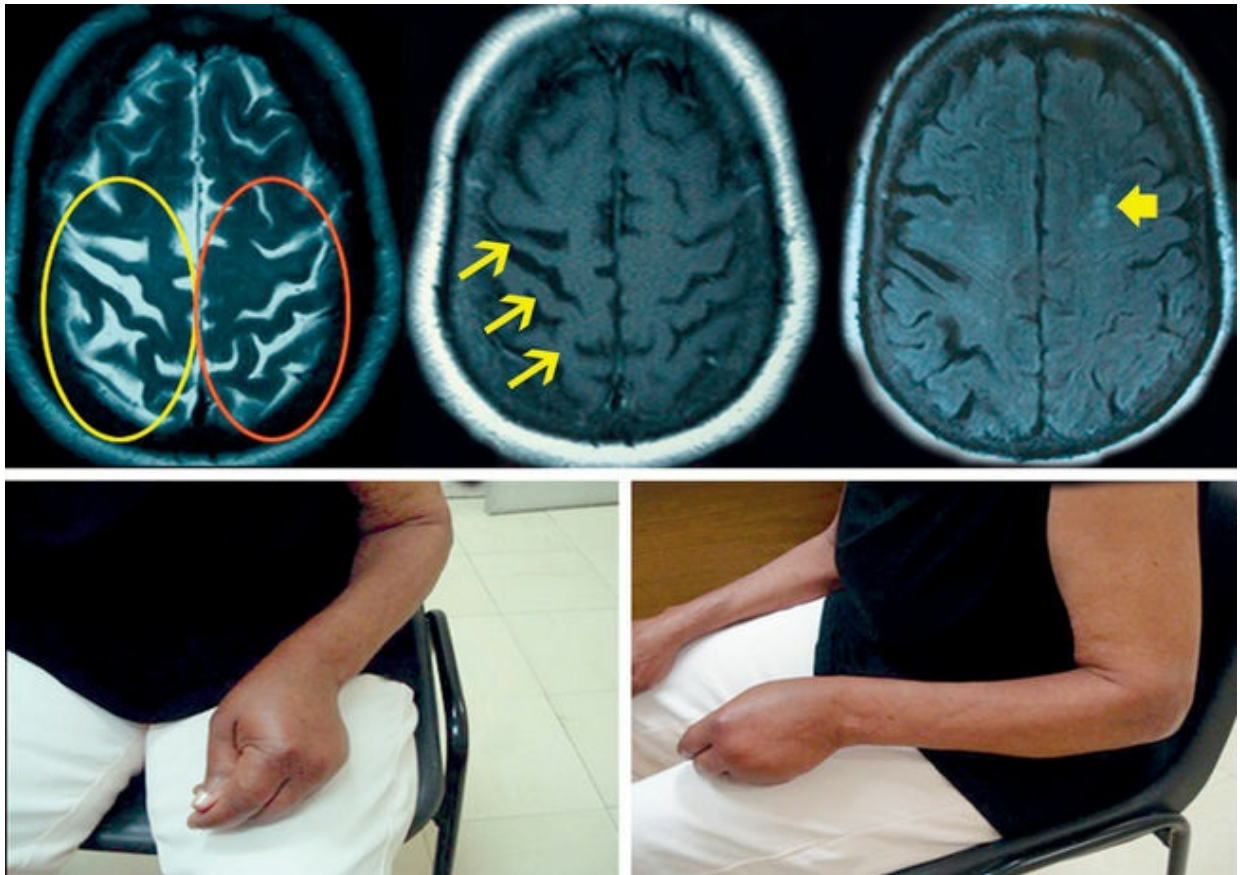


FIGURA 38.2 RM do crânio demonstrando atrofia do mesencéfalo com afilamento de sua porção rostral (“sinal do pinguim”), indicado pela seta. Aspectos de imagem típicos de PSP.

- Presença ou não de alargamento do terceiro ventrículo.
- Diâmetro anteroposterior do mesencéfalo.
- Espessura da lâmina quadrigêmea.
- Ângulo interpeduncular.
- Volumetria do tronco cerebral.
- Volumetria do núcleo caudado e putâmen.
- Presença ou não de hipersinal em região periaquedutal.

Estudos por neuroimagem funcional por SPECT e PET com avaliações pré- e pós-sináptica podem auxiliar na diferenciação entre PSP e DP, e também entre PSP e outros parkinsonismos, porém a real acurácia desses métodos ainda não é bem definida. A descoberta recente de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano tem incentivado pesquisas em doenças neurodegenerativas como a PSP. Nos últimos anos, vários marcadores biológicos têm sido testados para diferenciação entre PSP, taupatias e outras doenças neurodegenerativas. Muitos estudos revelaram diferenças na proteína tau nos vários subtipos de PSP. Apesar disso, tais marcadores ainda não estão disponíveis na prática clínica.

Tratamento

A resposta à levodopa é mínima ou ausente na PSP, sendo esse um dos critérios diagnósticos para a doença e diferenciação da DP, que, ao contrário da primeira, possui boa resposta à medicação. Revisões da literatura têm demonstrado resposta em apenas 26% dos pacientes com PSP, mesmo que baixa ou transitória, com dose diária média de 500 mg a 1 g ao dia.

Na PSP não parece haver benefício sintomático com uso de anticolinérgicos ou agonistas

dopaminérgicos, como o pramipexol. Outras drogas com ação serotoninérgica, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), 5-hidroxitriptofano e metisergida, também não demonstraram benefícios. Drogas noradrenérgicas fracassaram em demonstrar algum benefício. Tricíclicos como amitriptilina e nortriptilina também não se mostraram efetivos. Outras drogas, como a gabapentina e o zolpidem, também falharam. O uso da rivastigmina parece ter determinado discreta melhora funcional cognitiva nos pacientes com PSP.

Algumas drogas neuroprotetoras têm sido amplamente testadas na tentativa de modificação na evolução da doença. O riluzol não se mostrou efetivo nos estudos realizados. Os inibidores da glicogênio sintetase quinase (GSK3), como o lítio, revelaram benefício em animais, mas estudos adicionais ainda são necessários para demonstrar sua eficácia. Estudos clínicos com ácido valproico estão em andamento e necessitam de maiores evidências para confirmação de algum benefício na redução da progressão da doença. Dessa maneira, não há tratamento específico para a doença até o momento. As medicações utilizadas são feitas empiricamente, sem consenso definido e de caráter individualizado.

O uso da toxina botulínica pode ter benefício para o tratamento das distonias na PSP, como, por exemplo, o retrocôlis e a apraxia de abertura ocular. Há alguns relatos de estimulação cerebral profunda (DBS) em pacientes com PSP, porém a literatura não tem evidências suficientes para demonstrar seu benefício.

É necessária uma equipe multiprofissional para os cuidados do paciente com PSP: fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e nutricionistas. Algumas orientações podem ser úteis, como prevenção de quedas e óculos de prisma para os sintomas oculares.

DEGENERAÇÃO CORTICOBASAL (DCB)

Introdução

A degeneração corticobasal (DCB) foi descrita pela primeira vez, em 1968, como “degeneração corticodentatonigral com acromasia neuronal” e representa a principal causa de síndrome de degeneração corticobasal (SDCB). Apresenta formas clínicas heterogêneas, vários diagnósticos diferenciais e, assim, muitas vezes o diagnóstico *ante mortem* não é realizado.

Quadro clínico e diagnóstico

Usualmente, a SDCB inicia-se a partir da sexta década com sintomas notadamente assimétricos em braço ou, menos comumente, perna. A distribuição entre os sexos é a mesma e, devido à sua raridade, a prevalência exata da síndrome não é conhecida, mas acredita-se que seja 2 para cada 1 milhão de pessoas. A especificidade para o diagnóstico é considerada alta (quase 100%), mas a sensibilidade é muito baixa e está em torno de 35%. A doença é progressiva, com sobrevida de aproximadamente 7 anos, e os sinais e sintomas clínicos mais comuns são apraxia (até 70% dos pacientes com SDCB), distonia, déficits corticais sensoriais (astereognosia, agrafoestesia, extinção sensorial) e parkinsonismo assimétrico (rigidez, bradicinesia, tremor postural ou de ação). Sintomas que geralmente não fazem parte do quadro inicial incluem alterações de linguagem, demência, tremor de repouso, resposta sustentada à levodopa, paralisia vertical do olhar e distúrbio autonômico severo. Além disso, a função oculomotora costuma ser normal, mas pode haver comprometimento dos movimentos sacádicos e de perseguição. Apraxia de fala e afasia não fluente não são parte dos achados clínicos comuns em DCB, mas há uma tendência atual para reconsiderar isso. O [Quadro 38.4](#) descreve os critérios diagnósticos para DCB.

Quadro 38.4 Critérios diagnósticos para degeneração corticobasal

Critérios	Característica	Comentários
Maiores	Curso insidioso e progressivo Início assimétrico	
	Disfunção cortical	Apraxia ideomotora, "mão alienígena", perda sensorial cortical, heminegligência
	Disfunção dos núcleos da base	Rigidez não responsiva à levodopa, distonia, mioclonia
Suporte	Disfunção cognitiva	Focal ou lateralizada, com relativa preservação de aprendizado e memória
	Neuroimagem	Atrofia cerebral focal ou assimétrica na TCC ou RM e/ou hipoperfusão focal ou assimétrica (SPECT ou PET) notadamente em região frontoparietal

TCC: tomografia computadorizada de crânio; RM: ressonância magnética; SPECT: emissão de fóton único; PET: emissão de pósitrons.

TCC: tomografia computadorizada de crânio; RM: ressonância magnética; SPECT: emissão de fóton único; PET: emissão de pósitrons.

A DCB corresponde a mais da metade (55%) dos quadros clínicos de SCB, mas outras etiologias menos comuns incluem:

- PSP.
- Demência frontotemporal com inclusões ubiquitina-positivas (FTD-U).
- TDP-43 (TAR DNA *binding protein* 43).
- Demência frontotemporal ligada ao cromossomo 17.
- Doença de Alzheimer.
- Demência por corpos de Lewy.
- Doença por corpúsculos de inclusão neurofilamentosos.
- Doença de Creutzfeldt-Jakob.

A apresentação clínica da DCB na forma de SCB pode algumas vezes não ser usual e ocorrer *overlap* com variantes clínicas da DLFT. Assim, embora a demência frontotemporal seja um achado tardio e relativamente comum da doença, algumas vezes pode ser apresentação inicial. Deve-se lembrar de que muitas vezes é impossível o diagnóstico definitivo *ante mortem* entre DCB e DLFT. Desta forma, o diagnóstico definitivo necessitará de exame patológico, sendo o achado patognomônico da DLFT a presença de perda neuronal, gliose e espongiose distribuídas na região frontotemporal. Mesmo assim, um grande espectro de subtipos foi descrito de acordo com os achados de imuno-histoquímica: doença de Pick, DLFT-U, doença com inclusão neuronal de filamentos intermediários, taupatia multissistêmica etc.

Da mesma maneira que existe um *overlap* DLFT e DCB, outra dificuldade muito comum é separar casos de PSP *versus* DCB. Muitos pacientes com DCB, embora seja incomum, podem ter parestesia vertical do olhar, alguns têm quedas e, por outro lado, pacientes com PSP podem apresentar síndromes extrapiramidais assimétricas (PSP-P). Evidências patológicas e genéticas também apontam para esta interação, uma vez que ambas as síndromes são taupatias com quatro repetições, com haplótipos comuns conhecidos e mutações tau-patogênicas (P301L, P301S e R406W) que podem levar a um ou outro fenótipo. Finalmente, existe uma contínua controvérsia a respeito da validade do diagnóstico patológico para diferenciar PSP de DCB.

Finalmente, outro diagnóstico diferencial *ante mortem* algumas vezes muito difícil de distinguir é quando a DA se apresenta também como SDCB. Esta heterogeneidade patológica provavelmente reflete uma ampla faixa de doenças neurodegenerativas que pode-se apresentar com sintomas de

disfunção lobar frontal e/ou parietal assimétricos, mas não está claro ainda se existiriam características clínicas capazes de diferenciar entre estas condições distintas do ponto de vista patológico (DA *versus* DCB). Um estudo recente mostrou que pacientes com DA têm início dos sintomas antes daqueles com DCB, e não se sabe por que apresentam mais mioclonia e menos tremor.

Não se deve esquecer de que a DCB pode ter uma apresentação clínica e radiológica simétrica (DCB-S), diferente do padrão habitual, na qual achados clínicos típicos, como apraxia apendicular, mioclonia, distonia e fenômeno da mão alienígena, podem estar ausentes. Outras formas raras de apresentação clínica da DCB são a síndrome regional complexa e o movimento periódico do membro unilateral.

Achados anatomopatológicos

À macroscopia observa-se uma atrofia frontoparietal, assimétrica, além de uma importante despigmentação da substância negra. Na microscopia, notam-se neurônios em forma de “balão” (*ballooned neurons*), que são neurônios com edema na região do pericário, dispersão dos corpúsculos de Nissl e núcleo excêntrico. Estes neurônios são característicos na doença de Pick e DCB, mas é importante ressaltar que outras doenças neurodegenerativas também podem apresentar estes achados (DA, DLFT, doença do neurônio motor [DNM] e DCJ). Pode-se visualizar ainda, com técnicas de imuno-histoquímica, inclusões neuronais tau-positivas. Os achados neuropatológicos mais característicos da DCB são: perda neuronal focal cortical (especialmente nas regiões frontal, parietal e/ou temporal), perda neuronal na substância negra, inclusões neuronais tau-positivas, placas astrocitárias e emaranhados na substância branca ou cinzenta.

Recentemente foi descrita a presença patológica da proteína TDP-43 em pacientes com DLFT e esclerose lateral amiotrófica (ELA). Esta proteína parece ser o principal componente nas inclusões ubiquitina-positivas, servindo como marcador neuropatológico. Até o momento não se sabe o significado clínico da TDP-43 nestas doenças, mas curiosamente esta mesma proteína foi recentemente descrita em pacientes com DCB.

Exames complementares

Neuroimagem estrutural convencional

O principal achado da DCB presente na RM de crânio utilizando sequências convencionais é a atrofia cortical assimétrica de predomínio no córtex perirrolândico, em particular nos lobos frontais posteriores e parietais. Este achado, entretanto, não é específico da DCB, ocorrendo em outras condições que levam a SDCB, como DA, Pick e DLFT. O envolvimento mais anterior (frontal e temporal) é mais comum na DLFT. Outros achados menos comuns, mas que podem ser vistos, são: atrofia do pedúnculo cerebral, atrofia do tegmento do mesencéfalo e hipersinal em substância branca subcortical.

Neuroimagem funcional com estudo de fluxo sanguíneo

Hipoperfusão assimétrica afetando predominantemente regiões frontais posteriores e parietais, contralateral ao lado de início dos sintomas, é o achado de estudo de fluxo sanguíneo mais comum em DCB. Em nosso meio, utilizam-se basicamente radiotraçadores para SPECT, como ^{99m}Tc -HMPAO e ^{99m}Tc -ECD. Também se pode encontrar hipoperfusão em núcleos da base e tálamo ipsilateral ao córtex afetado. Normalmente os achados da imagem funcional correlacionam-se com a RM de crânio estrutural. Deve-se lembrar, entretanto, de que nem sempre estes achados são evidentes e, muitas

vezes, não ocorre a esperada assimetria de fluxo.

Outras técnicas

Existem vários estudos recentes utilizando outras técnicas de RM de crânio para avaliar pacientes com DCB, como imagem com tensor de difusão (DTI), *voxel-based morphometry* (VBM), coeficiente de difusão aparente (ADC) e imagens pesadas em difusão (DWI). Além disso, é possível também utilizar outras técnicas de imagem funcional com radiotraçadores, como, por exemplo, para o transportador de dopamina (DAT).

Tratamento

Como ocorre nas outras formas de parkinsonismo atípico, o tratamento da DCB é frustrante, não somente pela pobre resposta clínica aos medicamentos disponíveis, mas, sobretudo, pelas características da própria doença, degenerativa e multissistêmica, envolvendo regiões no tronco e neocorticais dopaminérgicas e não dopaminérgicas.

Uma das apresentações clínicas mais comuns, como já observado, é o parkinsonismo normalmente rígido-acinético. Em geral não há resposta aos agentes dopaminérgicos, incluindo levodopa em doses superiores a 1 g/dia. Discinesias, quando ocorrem, são raríssimas. As mioclonias podem ser aliviadas principalmente com o uso de benzodiazepínicos, como clonazepam, e, mais recentemente, resposta satisfatória com o levetiracetam está sendo obtida também. Com relação às distonias, podem-se tentar anticolinérgicos ou nas formas focais toxina botulínica tipo-A.

Sintomas não motores, como a própria demência, podem ser tratados com anticolinesterásicos, mas ainda faltam estudos que avaliem a real eficácia desta estratégia. Cabe ainda ressaltar que é fundamental oferecer terapias não farmacológicas e suporte multiprofissional. Muitas vezes, isso representa a principal medida terapêutica. Estas incluem o uso de andador, fisioterapia, cadeira de rodas para instabilidade de marcha; modificação da consistência da comida e uso de sondas quando necessário para disfagia; colírios para a diminuição do piscamento ocular; tratamento da depressão, ansiedade e incontinência emocional; uso de anticolinérgicos (atropina sublingual), toxina botulínica e radiação para sialorreia; contínuo suporte psicoterápico ao paciente e familiares.

Novas estratégias terapêuticas

Como revisado nos aspectos neuropatológicos, a presença de emaranhados neurofibrilares, que são compostos de agregados intracelulares de uma proteína associada à microtúbulo (proteína tau), representa achado comum na DCB. Os mecanismos neurotóxicos relacionados com a presença patológica da proteína tau, entretanto, não são conhecidos, mas sem dúvida estão relacionados com hiperfosforilação e agregação proteica. Desta forma, as novas estratégias terapêuticas visam inibir estes dois processos citados ou, então, dissolver agregados de tau preexistentes. Entre os candidatos existem os seguintes compostos ou estratégias terapêuticas:

- Antifosforilação: MARK, PKA, Cdk5, GSK3 e fosfatases.
- Antiagregação: paratormônio (PTH), rodanina e antraquinonas, n-fenilaminas e tiacarbocianinas.
- Clareamento da proteína tau: ativação de proteossomos, fagossomos e proteases.
- Outros: vacinas anti-tau, isoformas e drogas estabilizadoras de microtúbulos.

Finalmente, outra opção seria o uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (GCSFs), que estimulam células-tronco no “reparo” de lesões cerebrais.

REFERÊNCIAS

Ahlskog, JE. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2000; 7:63–70.

Barsottini, OG, Ferraz, HB, Maia, AC, Jr., et al. Differentiation of Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy with magnetic resonance imaging: the first Brazilian experience. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13:389–393.

Barsottini, OGP. Parkinsonismo atípico. In: Ferraz B, ed. *Doença de Parkinson: prática clínica e terapêutica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

Bensimon, G, Ludolph, A, Agid, Y. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain*. 2009; 132:156–171.

Bergmann, KJ, Salak, VL. Subthalamic stimulation improves levodopa responsive symptoms in a case of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2008; 14:348–352.

Bhattacharya, K, Saadia, D, Eisenkraft, B, et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol*. 2002; 59:835–842.

Boeve, BF. Links between frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and amyotrophic lateral sclerosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21(4):S31–S38.

Borroni, B, Malinverno, M, Gardoni, F, et al. Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2008; 71:1796–1803.

Bozzali, M, Cercignani, M, Baglio, F, Scotti, G, Farina, E, Pugnetti, L, et al. Voxel-wise analysis of diffusion tensor MRI improves the confidence of diagnosis of corticobasal degeneration non-invasively. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14(5):436–439.

Brooks, DJ. Diagnosis and management of atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(Suppl I):i10–i16.

Burn, DJ, Warren, NM. Toward future therapies in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2005; 20:S92–S98.

Constantinescu, R, Richard, I, Kurlan, R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of literature. *Mov Disord*. 2007; 22:2141–2148.

Cosottini, M, Ceravolo, R, Faggioni, L, et al. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116:37–42.

Da Rocha, AJ, Maia, AC, Jr., Da Silva, CJ, Braga, FT, Ferreira, NP, Barsottini, OG, et al. Pyramidal tract degeneration in multiple system atrophy: the relevance of magnetization transfer imaging. *Mov Disord*. 2007 15; 22(2):238–244.

Duchesne, S, Rolland, Y, Vérin, M. Automated computer differential classification in Parkinsonian Syndromes via pattern analysis on MRI. *Acad Radiol*. 2009; 16:61–70.

- Eckert, T, Barnes, A, Dhawan, V, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage*. 2005; 26:912–921.
- Engel, T, Goni-Oliver, P, Lucas, JJ, Avila, J, Hernandez, F. Chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK-3b overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but preformed neurofibrillary tangles do not revert. *Journal of Neurochemistry*. 2006; 99:1445–1455.
- Gatto, EM, Garretto, NS, Etcheverry, JL, Persi, GG, Parisi, VL, Gershanik, O. Corticobasal degeneration presenting as complex regional pain syndrome. *Mov Disord*. 2009; 24(6):947–948.
- Geser, F, Seppi, K, Stampfer-Kountchev, M, et al. The European multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG). *J Neural Transm*. 2005; 112:1677–1686.
- Gilman, S, Low, PA, Quinn, N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1999; 163:94–98.
- Graham, JG, Oppenheimer, DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969; 32:28–34.
- Hassan, A, Whitwell, JL, Boeve, BF, Jack, CR, Jr., Parisi, JE, Dickson, DW, Josephs, KA. Symmetric corticobasal degeneration (S-CBD). *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(3):208–214.
- Hu, WT, Rippon, GW, Boeve, BF, Knopman, DS, Petersen, RC, Parisi, JE, Josephs, KA. Alzheimer's disease and corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord*. 2009; 24(9):1375–1379.
- Josephs, KA, Duffy, JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(6):688–692.
- Kanazawa, M, Shimohata, T, Toyoshima, Y, et al. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: A clinicopathological study. *Mov Disord*. 2009; 24:1312–1318.
- Kertesz, A, McMonagle, P. Behavior and cognition in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. 2010; 289(1–2):138–143.
- Kiferle, L, Tognoni, G, Maestri, M, Rossi, C, Unti, E, Di Coscio, E, et al. Unilateral periodic limb movements: is this a pointer for atypical presentation of corticobasal degeneration syndrome? A case report. *Mov Disord*. 2009; 24(15):2298–2299.
- Kimura, N, Kumamoto, T, Hanaoka, T, Hazama, Y, Nakamura, K, Arakawa, R. Corticobasal degeneration presenting with progressive conduction aphasia. *J Neurol Sci*. 2008; 269(1–2):163–168.
- Klaflke, S, Kuhn, AA, Plotkin, M, et al. Dopamine transporters, D2 receptors, and glucose metabolism in corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2006; 21:1724–1727.
- Knopp, DB, Barsottini, OG, Ferraz, HB. Multiple system atrophy speech assessment: study of five cases. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2002; 60(3-A):619–623.

Kovács, T, Farsang, M, Vitaszil, E, Barsi, P, Györke, T, Szirmai, I, et al. Levetiracetam reduces myoclonus in corticobasal degeneration: report of two cases. *J Neural Transm.* 2009; 116(12):1631–1634.

Koyama, M, Yagishita, A, Nakata, Y, Hayashi, M, Bandoh, M, Mizutani, T. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiology.* 2007; 49(11):905–912.

Lang, AE. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2005; 20:S83–S91.

Lang, AE. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2005; 20(Suppl 12):S83–S91.

Liepert, I, Gaenslen, A, Godau, J, et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: Clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers Dement.* 2010; 6:70–74.

Liepert, I, Maetzler, W, Blaicher, HP, Gasser, T, Berg, D. Treatment of dementia in parkinsonian syndromes with cholinesterase inhibitors. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23(6):351–367.

Litvan, I, Agid, Y, Calne, D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996; 47:1–9

Litvan, I, Agid, Y, Goetz, C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1997; 48:119–125.

Litvan, I, Bhatia, KA, Burn, DJ, et al. Movement Disorder Society Scientific Issues Committee Report. SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord.* 2003; 18:467–486.

Litvan, I, Bhatia, KP, Burn, DJ, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders I. SCI Task force. *Mov Disord.* 2003; 18:467–484.

Litvan, I. Diagnosis and management of progressive supranuclear palsy. *Semin Neurol.* 2001; 21:41–48.

Lladó, A, Sánchez-Valle, R, Rey, MJ, Ezquerra, M, Tolosa, E, Ferrer, I, et al. Catalan collaborative Study Group for FTLD. Clinicopathological and genetic correlates of frontotemporal lobar degeneration and corticobasal degeneration. *J Neurol.* 2008; 255(4):488–494.

Lubarsky, M, Juncos, JL. Progressive supranuclear palsy. A current review. *The Neurologist.* 2008; 14:79–88.

Ludolph, AC, Kassubek, J, Landwehrmeyer, BG, et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers and treatment options. *Eur J Neurol.* 2009; 16:297–309.

Ludolph, AC, Kassubek, J, Landwehrmeyer, BG, Mandelkow, E, Mandelkow, EM, Burn, DJ, et al. Reims Working Group for Tauopathies With Parkinsonism. Tauopathies with parkinsonism:

clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol*. 2009; 16(3):297–309.

Mark, MH. Lumping and splitting the Parkinson plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurol Clin*. 2001; 19:607–627.

Mayr, B, Bonelli, RM, Niederwieser, G, et al. Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol*. 2002; 9:184–185.

Morris, HR, Wood, NW, Lees, AJ. Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski disease). *Postgrad Med J*. 1999; 75:579–584.

Newman, GC. Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology*. 1985; 35:1189–1193.

Nieforth, KA, Golbe, LI. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol*. 1993; 16:338–346.

Nishie, M, Mori, F, Yoshimoto, M, Takahashi, H, Wakabayashi, K. A quantitative investigation of neuronal cytoplasmatic and intranuclear inclusions in the pontine and inferior olivary nuclei in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004; 30:546–554.

Olanow, CW, Hauser, R, Jankovic, J, et al. A randomized, double-blind, placebo- controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO Study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord*. 2008; 23:2194–2201.

Osaki, Y, Ben-Shlomo, Y, Lees, AJ, et al. Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2004; 19:181–189.

O'sullivan, SS, Burn, DJ, Holton, JL, Lees, AJ. Normal dopamine transporter single photon-emission CT scan in corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2008; 23(16):2424–2426.

Pastor, P. Familial neurodegeneration in progressive supranuclear palsy. More frequent than expected? *Neurology*. 2009; 73:86–87.

Pezzoli, G, Tesei, S, Canesi, M, Sacilotto, G, Vittorio, M, Mizuno, Y, et al. The effect of repeated administrations of granulocyte colony stimulating factor for blood stem cells mobilization in patients with progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration and multiple system atrophy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112(1):65–67.

Plotkin, M, Amthauer, H, Klaffke, S, et al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm*. 2005; 112:677–692.

Poujois, A, Vidailhet, M, Trocello, JM, Bourdain, F, Gaymard, B, Rivaud-Péchoux, S. Effect of gabapentin on oculomotor control and parkinsonism in patients with progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol*. 2007; 14:1060–1062.

Rebeiz, J, Kolodny, E, Richardson, E. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a

progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc.* 1967; 92:23–26.

Righini, A, Antonini, A, Ferrarini, M, De Notaris, R, Canesi, M, Triulzi, F, et al. Thin section MR study of the basal ganglia in the differential diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson disease. *J Computer Assisted Tomography.* 2002; 6:266–271.

Rizzo, G, Martinelli, P, Manners, D, Scaglione, C, Tonon, C, Cortelli, P, et al. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain.* 2008; 131:2690–2700.

Rohrer, JD, Paviour, D, Bronstein, AM, et al. Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: A neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov Disord.* 2010. [in press.].

Sakamoto, R, Tsuchiya, K, Mimura, M. Clinical heterogeneity in progressive supranuclear palsy: problems of clinical diagnostic criteria of NINDS-SPSP in a retrospective study of seven Japanese autopsy cases. *Neuropathology.* 2009; 29:1–12.

Santacruz, P, Uttl, B, Litvan, I, Grafman, J. Progressive supranuclear palsy: a survey of the disease course. *Neurology.* 1998; 50:1637–1647.

Schneider, A, Mandelkow, E. Tau-based treatment strategies in neurodegenerative diseases. *Neurotherapeutics.* 2008; 5(3):443–457.

Scholz, SW, Houlden, H, Schulte, C, et al. SNCA variants are associated with increased risk of multiple system atrophy. *Ann Neurol.* 2009; 65:610–614.

Schrag, A, Ben-Shlomo, Y, Quinn, NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet.* 1999; 354:1771–1775.

Schulz, JB, Skalej, M, Wedekind, D, Luft, AR, Abele, M, Voigt, K, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol.* 1999; 45:65–74.

Steele, JC, Richardson, JC, Olszewski, J. Progressive Supranuclear Palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol.* 1964; 10:333–359.

Stefanova, N, Bucke, P, Duerr, S, Wenning, GK. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol.* 2009; 8:1172–1178.

Süssmuth, SD, Uttlner, I, Landwehrmeyer, B, et al. Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2010 Jun 29. [[Epub ahead of print]].

Swan, L, Dupont, J. Multiple system atrophy. *Phys Ther.* 1999; 79:488–494.

Tamai, S, Almeida, OP. Nortriptyline for the treatment of depression in progressive supranuclear palsy. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45:1033–1034.

Tiwari, D, Amar, K. A case of corticobasal degeneration presenting with alien limb syndrome. *Age Ageing*. 2008; 37(5):600–601.

Tokumaru, AM, Saito, Y, Murayama, S, Kazutomi, K, Sakiyama, Y, Toyoda, M, et al. Imaging-pathologic correlation in corticobasal degeneration. *Am J Neuroradiol*. 2009; 30(10):1884–1892.

Ubhi, K, Rockenstein, E, Mante, M, et al. Rifampicin reduces alpha-synuclein in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Neuroreport*. 2008; 19:1271–1276.

Uryu, K, Nakashima-Yasuda, H, Forman, MS, Kwong, LK, Clark, CM, Grossman, M, et al. Concomitant TAR-DNA-binding protein 43 pathology is present in Alzheimer disease and corticobasal degeneration but not in other tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008; 67(6):555–564.

Varrone, A, Pagani, M, Salvatore, E, et al. Identification by [99mTc]ECD SPECT of anterior cingulate hypoperfusion in progressive supranuclear palsy, in comparison with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34:1071–1081.

Wadia, PM, Lang, AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 3:S336–S340.

Weiner, WJ, Minagar, A, Shulman, LM, Pramipexole in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999; 52:873–874

Wenning, GK, Ben-Schlomo, Y, Magalhães, M, Daniel, SE, Lees, AJ. Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain*. 1994; 117:835–845.

Wenning, GK, Ben-Shlomo, Y, Magalhães, M, et al. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58:160–166.

Williams, D, Lees, AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*. 2009; 8:270–279.

Williams, DR, Holton, JL, Strand, C, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain*. 2007; 130:1566–1576.

Distonias

Vitor Tumas e Patricia de Carvalho Aguiar

Distonia é uma síndrome caracterizada por movimentos involuntários decorrentes de contrações prolongadas e repetitivas de músculos antagonistas, levando a movimentos de torção e posturas anormais. Os movimentos involuntários acometem qualquer parte do corpo e podem ou não estar associados a outros movimentos involuntários. Do ponto de vista neurofisiológico, ocorrem deficiência do mecanismo de inibição recíproca e anormalidades nos mecanismos de ativação cortical e subcortical relacionados com o movimento. As distonias podem ser secundárias a lesões estruturais no sistema nervoso central (SNC), alterações genéticas, metabólicas ou neurodegenerativas. A avaliação clínica é fundamental para definir a conduta no que se refere a investigação e terapêutica. Na prática clínica, as drogas mais frequentemente utilizadas são os anticolinérgicos e a toxina botulínica, sendo o tratamento cirúrgico reservado apenas a poucos casos selecionados que não respondem bem à terapêutica medicamentosa. Neste capítulo discorreremos sobre diversos aspectos das distonias, como sistemas de classificação, etiologia, fisiopatologia, aspectos genéticos e tratamento.

O termo distonia que hoje empregamos foi utilizado pela primeira vez por Oppenheim, em 1911. Ele descreveu uma síndrome em crianças que chamou de *dystonia musculorum deformans*, que se caracterizava pela presença de contorções posturais e de movimentos, espasmos musculares prolongados e marcha bizarra, que era progressiva e que levava ao desenvolvimento de deformidades posturais fixas. Ele usou o termo distonia para representar a alternância que se observava no estado de relaxamento muscular seguido de uma contração muscular tônica prolongada, que era característico dos movimentos involuntários observados nesses pacientes.

Com base nessas descrições originais, hoje utilizamos o termo distonia para caracterizar um tipo de movimento involuntário marcado pela presença de contrações musculares prolongadas que frequentemente produzem movimentos repetitivos com torção de segmentos corporais ou posturas anormais. Os movimentos ou contrações distônicas podem acometer membros, tronco, pescoço e músculos da face, boca, faringe e laringe. As distonias são geralmente muito características e não costumam causar dificuldades de diagnóstico para um examinador com alguma experiência em movimentos involuntários. A previsibilidade dos movimentos é a principal característica que permite diferenciar a distonia da coreia. Os movimentos distônicos são geralmente estereotipados e repetitivos, enquanto os coreicos se distinguem pela imprevisibilidade na sequência de ativação muscular e, conseqüentemente, pela variabilidade na sucessão dos movimentos involuntários. A atetose, que tem características muito semelhantes às da distonia, é também denominada por alguns como distonia móvel distal e designa movimentos repetitivos ondulantes e irregulares das extremidades. O termo coreoatetose é, às vezes, utilizado para descrever casos que apresentam movimentos distônicos misturados com movimentos coreicos.

O tremor também é um tipo de movimento involuntário repetitivo, porém ele se diferencia da distonia pela sua marcante oscilação rítmica. Em algumas situações, as contrações distônicas podem produzir movimentos involuntários que são indistinguíveis do tremor. Nesses casos, usamos a designação

especial de tremor distônico. Aliás, o tremor é considerado um movimento involuntário frequentemente associado aos quadros de distonia, aparecendo como fenômeno distônico próprio ou, então, como um tremor associado à distonia. Muitas vezes a distonia pode também coexistir em um mesmo paciente com outros movimentos involuntários, como a coreia, a atetose e as mioclonias.

Uma característica típica da distonia é a presença do chamado truque sensorial ou “gesto antagonista”. Este é um mecanismo utilizado pelos pacientes para reduzir os movimentos involuntários. Em geral, um estímulo sensitivo sobre a área corporal afetada, como um simples toque, por exemplo, pode atenuar transitoriamente a distonia. Os movimentos distônicos podem estar presentes durante o repouso, mas geralmente se acentuam durante os movimentos ou a ativação muscular inespecífica, como ocorre quando movemos ou contraímos alguma parte do corpo enquanto outras estão relaxadas. A distonia também pode aparecer apenas durante a execução de uma atividade motora específica.

FISIOPATOLOGIA DAS DISTONIAS

Os movimentos distônicos são produzidos por contrações musculares anormais que refletem anormalidades no controle motor. Na distonia, a ativação muscular é caracterizada pela contração de músculos antagonistas e também pela falta de seletividade ou, eventualmente, pela deficiência na ativação dos músculos apropriados. Imediatamente por trás dessas contrações anormais estão sinais de deficiência nos mecanismos espinhais de inibição recíproca. Assim como outros reflexos espinhais e do tronco cerebral, demonstram que ocorre uma redução nos processos inibitórios de controle reflexo no sistema nervoso. Várias evidências apontam para a presença de anormalidades nos mecanismos de ativação cortical e subcortical relacionados com o movimento e para a presença de uma deficiência nos mecanismos inibitórios intra-corticais. Aparentemente, o sistema sensorial somático também está envolvido na gênese dos movimentos distônicos. Entre várias observações, há uma nítida degradação da representação sensitiva corporal em vários pontos do SNC, como no córtex sensorial primário, no tálamo e nos gânglios da base. Acredita-se que a causa primária de todas essas anormalidades esteja localizada nos gânglios da base. Lesões estruturais no tálamo e no estriado produzem distonia. Também há evidências de que anormalidades nesse sistema podem alterar de forma sistêmica os mecanismos inibitórios de controle motor. Especula-se que um desequilíbrio na atividade das vias direta e indireta em favor de uma hipoatividade dessa última seja responsável pelo aparecimento de um padrão anormal de atividade nos núcleos de saída dos gânglios da base: globo pálido interno e substância *nigra reticulata*, que estaria por trás do aparecimento da distonia.

Com o avanço no conhecimento desses mecanismos fisiopatológicos foi possível testar e desenvolver medidas terapêuticas específicas para tratamento da distonia. Um exemplo disso é a utilização de técnicas de reabilitação que poderiam melhorar a representação cortical sensoriomotora de uma área corporal específica, e que foram utilizadas para o tratamento de pacientes com distonia focal tarefa-específica. Outro exemplo é a indicação da palidotomia para tratamento de algumas formas de distonia.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DAS DISTONIAS

A classificação das distonias é uma etapa essencial na avaliação clínica dos pacientes. Podemos classificar as distonias de diferentes modos, com diferentes objetivos ([Tabela 39.1](#)).

Tabela 39.1**Classificação das distonias de acordo com distribuição corporal, etiologia e idade de início**

Classificação das distonias
1. Pela distribuição corporal Focal Segmentar Multifocal Generalizada Hemicorporal (hemidistonia)
2. Pela etiologia Secundária Hereditária degenerativa Primária Distonia <i>p/uis</i> Paroxística
3. Pela idade de início Na infância (0–12 anos) Na adolescência e juventude (13–28 anos) Início tardio (> 28 anos)

Classificação segundo a distribuição corporal

Uma das etapas naturais da avaliação clínica é classificar as distonias segundo a distribuição corporal dos movimentos anormais. Dessa forma, as distonias podem ser classificadas em focal, segmentar, multifocal, generalizada e hemicorporal ou hemidistonia.

Na distonia focal, os movimentos anormais acometem um segmento corporal ou um grupo muscular isoladamente, como, por exemplo, a região cervical (distonia cervical ou torcicolo espasmódico), a musculatura laríngea (distonia laríngea ou disfonia espasmódica), a musculatura palpebral (distonia palpebral ou blefarospasmo), mandibular etc. No blefarospasmo, as contrações involuntárias palpebrais causam aumento da frequência e duração do piscamento e aumentam o tempo de fechamento palpebral a ponto de tornarem o paciente praticamente privado da visão. No torcicolo espasmódico, os espasmos dos músculos cervicais podem mover o pescoço em diferentes direções, mantendo um padrão mais ou menos constante em cada paciente. Na distonia oromandibular ocorrem movimentos que abrem ou fecham a boca involuntariamente. Na distonia laríngea, os movimentos involuntários causam a abertura ou o fechamento anormal das pregas vocais, provocando respectivamente uma voz soprosa ou estrangulada.

Existem algumas formas de distonia focal que apresentam uma característica especial, as quais se manifestam apenas durante a execução de uma atividade específica, como, por exemplo, durante a escrita (distonia da escrita ou câimbra do escritor). Nos casos simples, os movimentos distônicos não se manifestam em outra atividade manual. Nos casos chamados distônicos, outras atividades podem ser acometidas pelos movimentos anormais. Além da escrita, outras atividades podem ser exclusivamente afetadas, como na câimbra do músico, em que apenas a atividade de tocar um instrumento musical é acometida pelos movimentos anormais.

Na distonia segmentar, a distonia acomete segmentos corporais contíguos, como, por exemplo, na distonia cranial, em que duas ou mais partes das musculaturas facial e cervical estão comprometidas; na distonia axial, em que o pescoço e o tronco estão acometidos; na distonia braquial, em que um ou os dois membros superiores estão acometidos junto com a musculatura axial (pescoço ou tronco); ou

na distonia crural, em que um ou os dois membros inferiores estão acometidos junto com a musculatura do tronco. Usamos o termo “distonia multifocal” para definir a condição em que os movimentos anormais acometem dois ou mais segmentos corporais não contíguos, enquanto o termo “distonia generalizada” é utilizado para os casos em que ocorre pelo menos a combinação de uma distonia segmentar crural com qualquer outra região corporal acometida pela distonia. Na distonia hemicorporal, ou hemidistonia, os movimentos distônicos acometem os dois membros do mesmo lado do corpo. As distonias hemicorporais quase sempre são resultado de alguma lesão estrutural acometendo a região subcortical contralateral, mais frequentemente, mas não exclusivamente, envolvendo o putâmen. Por isso todos os casos de hemidistonia devem ser investigados com exames de neuroimagem.

Classificação segundo a possível etiologia

Outra forma muito importante de classificar as distonias é quanto à sua provável etiologia. Para isso ainda hoje utilizamos uma classificação clínica para orientar a nossa investigação complementar. Apesar de as modernas técnicas de genética molecular terem reconhecido inúmeras doenças específicas que causam distonia, a classificação molecular das distonias apenas pode ser utilizada na última etapa do diagnóstico e não pode prescindir da classificação clínica inicial. Essa classificação se baseia fundamentalmente em tentar separar os casos de distonia considerados primários dos secundários.

Os casos secundários seriam aqueles em que a distonia decorreria de uma lesão ou degeneração que afetasse o sistema nervoso. Nesses casos, é muito comum que os pacientes afetados apresentem uma mistura de várias outras anormalidades neurológicas além da distonia. A mais recente classificação clínica das distonias divide esse grupo em distonias secundárias propriamente ditas e distonias heredodegenerativas. As primeiras se desenvolveriam como consequência de uma injúria ao sistema nervoso, provocada por algum fator externo, como o efeito agudo ou tardio de drogas (distonia tardia), hipóxia, infecções, traumatismo craniano, intoxicações, tumores, malformações cerebrais, lesões vasculares e desmielinizantes. Em muitos desses casos a distonia não é progressiva. Entre as distonias secundárias também estariam incluídas as de provável origem periférica. Nesses casos, um trauma ou uma lesão periférica induziria o aparecimento de posturas distônicas, geralmente fixas, que estão associadas a sinais de distrofia simpaticorreflexa na mesma região corporal. As formas heredodegenerativas seriam consequência de uma doença neurodegenerativa ou metabólica de origem genética ou não, e a distonia seria um sintoma proeminente num contexto neurológico complexo e progressivo. Usamos essa denominação para designar as distonias produzidas por doenças neurodegenerativas genéticas como o PARK2, o Lubag (DYT3), a distonia-parkinsonismo de instalação rápida e a doença de Huntington. Ou então para designar as distonias produzidas por doenças neurodegenerativas não genéticas, como a degeneração corticobasal, e aquelas produzidas por doenças metabólicas como as gangliosidoses, acidemias, mitocondriopatias etc.

Os casos primários seriam aqueles em que os pacientes apresentam distonia como única anormalidade clínica detectável, exceto vez ou outra, pela presença eventual de um tremor agregado ao quadro clínico. Além disso, a avaliação complementar não revelaria uma causa exógena, nem a presença de uma doença degenerativa como possíveis causas para o problema. Outra denominação utilizada, mas pouco recomendada atualmente, para esses casos é de distonia idiopática. Paralelamente ao grupo das distonias primárias, podemos distinguir um subgrupo especial denominado de distonias-*plus*. Seriam casos de distonia que poderiam ser classificados como primários, exceto pelo fato de apresentarem outra manifestação neurológica associada à distonia, como mioclonias ou parkinsonismo. Nesses pacientes não haveria sinais de neurodegeneração ou de lesão

no SNC. Nesse grupo podemos incluir duas síndromes clínicas principais, as distonias dopa-responsivas e mioclônica, que serão discutidas mais adiante dentro da classificação genética. Por fim, podemos distinguir um grupo restrito de doenças raras, geralmente de origem genética, que são caracterizadas pelo seu aspecto paroxístico e denominadas de distonias paroxísticas. Os pacientes são completamente normais durante os ataques.

Classificação segundo a idade de início da distonia

A classificação das distonias segundo a idade de início dos sintomas é valiosa para orientar a pesquisa da etiologia da distonia, como também permite que tracemos uma expectativa inicial sobre a evolução do problema. Uma classificação útil separa as distonias em: início na infância (0-12 anos), início na adolescência e juventude (12-28 anos) e início tardio (> 28 anos). Entre as distonias de início na infância podemos afirmar que quase todas as que se manifestam antes dos 4 anos de idade são secundárias ou heredodegenerativas. As distonias primárias geralmente começam a se manifestar a partir dos 4 anos de idade, em média aos 12-13 anos. Existe uma nítida correlação entre a idade de início da distonia primária e a evolução da distribuição corporal dos movimentos involuntários. Embora quase sempre a distonia apareça inicialmente localizada em uma região corporal, quanto mais cedo for a idade de início, maior a chance de que a distonia vá acometer outras áreas corporais. Pacientes com distonia primária de início tardio (>28 anos) quase sempre apresentam distonias focais ou segmentares e quase nunca evoluem para um quadro generalizado.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DISTONIA

Existem poucos estudos epidemiológicos sobre as distonias e os resultados dos estudos existentes são divergentes. Estima-se que a prevalência de distonia primária generalizada esteja entre 0,3 e 11 casos/100 mil habitantes, enquanto a da distonia primária focal estaria entre 3 e 30 casos/100 mil habitantes. Em geral, as distonias focais primárias são muito mais frequentes do que as generalizadas. Entretanto, em algumas populações especiais, a frequência de distonia generalizada é muito maior que o habitual, como ocorre com os judeus asquenazitas. As duas formas de distonia focal mais frequentes são o blefarospasmo e o torcicolo espasmódico, seguidos da câimbra tarefa-específica. Estudos apontam um predomínio de acometimento do sexo feminino pelas distonias focais primárias da região craniocervical, enquanto as câimbras tarefa-específicas acometeriam predominantemente o sexo masculino. Entre as distonias secundárias, podemos afirmar que, em nosso meio, uma das principais causas é a anoxia neonatal.

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

A realização dos exames complementares na investigação de cada caso de distonia vai depender muito da classificação clínica dos pacientes. Nos casos de suspeita de distonia secundária ou heredodegenerativa, a investigação pode ser muito ampla e variada, incluindo a realização de exames de neuroimagem, testes metabólicos etc. Nos casos de distonias primárias focais típicas de início tardio, especialmente após os 40 anos de idade, raramente é necessário realizar alguma investigação complementar. Nos casos de câimbra do escritor é prudente realizar uma eletroneuromiografia para afastar a presença de lesões no sistema nervoso periférico que poderiam agravar a própria distonia, como neuropatias compressivas focais ou radiculopatias cervicais.

Nos casos de distonias primárias com início antes dos 40 anos, geralmente recomenda-se a realização de ressonância magnética (RM) de crânio, pesquisa da doença de Wilson (dosagem sérica

de ceruloplasmina, do cobre na urina de 24 h e pesquisa do anel de Kaiser-Fleischer pelo exame com lâmpada de fenda) e, em alguns casos, o teste terapêutico com a levodopa. Esse último serve como método prático para identificar os casos de distonia dopa-responsiva. Ele sempre deve ser aplicado em pacientes com distonia primária que acomete os membros inferiores, e também nos outros casos de distonia primária que se inicia antes dos 40 anos e que não seja uma forma focal típica. Prescreve-se levodopa 100 mg uma a três vezes ao dia, por pelo menos 4 semanas, e espera-se um resultado clínico exuberante. Sempre é importante afastar a existência de exposição a drogas bloqueadoras dopaminérgicas que podem induzir distonia tardia, o que se caracteriza principalmente por uma distonia segmentar ou generalizada que predominantemente acomete a musculatura axial. A investigação genética específica pode ser realizada em algumas situações especiais, que serão discutidas mais adiante.

ASPECTOS GENÉTICOS DAS DISTONIAS

Até o momento, existem cerca de 20 formas geneticamente definidas de distonias, cujos *loci* recebem a denominação de DYT ([Tabela 39.2](#)), além da distonia dopa-responsiva por deficiência de tirosina hidroxilase, que ainda não recebeu classificação no sistema de nomenclaturas DYT. É provável que outros *loci* ainda venham a ser identificados, devido à grande heterogeneidade genética desta síndrome.

Tabela 39.2**Classificação genética das distonias**

Lócus	Denominação clínica	Herança	Gene
DYT1 9q34	Distonia primária de início precoce	AD	TOR1A
DYT2	Distonia primária autossômica recessiva	AR	–
DYT3 Xq13	Distonia-parkinsonismo ligada ao X (Lubag)	XR	TAF1/DYT3
DYT4	Distonia sussurrante	AD	–
DYT5/ DYT14^a 14q22.1-q22.2	Distonia dopa-responsiva (síndrome de Segawa AD)	AD	GCHI
DYT6 8p11.21	Distonia de fenótipo misto de início na adolescência	AD	THAP1
DYT7 18p(?)	Distonia focal de início na idade adulta	AD	–
DYT8 2q	Discinesia paroxística não cinesiológica	AD	–
DYT9 1p	Coreoatetose paroxística com ataxia episódica e espasticidade	AD	–
DYT10 16p11.2-q12.1	Coreoatetose paroxística cinesiológica	AD	
DYT11 7q21	Distonia-mioclonia	AD	SGCE
DYT12 19q12-q13.2	Distonia-parkinsonismo de início rápido	AD	ATP1A3
DYT13 1p36.32-p36.13	Distonia craniocervical segmentar de início precoce	AD	–
DYT15 18p11	Distonia-mioclonia	AD	
DYT16 2q31.3	Distonia-parkinsonismo de início precoce	AR	PRKRA
DYT17 20p11.2-q13.12	Distonia primária autossômica recessiva	AR	
DYT18 1p35-p31.3	Discinesia paroxística induzida por exercício 2	AD	SLC2A1
DYT19 16q13-q22.1	Discinesia paroxística cinesiológica 2	AD	
DYT20 2q31	Discinesia paroxística não cinesiológica 2	AD	
11p15.5 ^b	Distonia dopa-responsiva autossômica recessiva (síndrome de Segawa AR)	AR	TH

AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva;

^alôcus DYT14 foi redefinido como DYT5;

^blôcus não recebeu denominação DYT.

Distonias primárias

DYT1: distonia primária de início precoce

Caracteriza-se pelo início precoce entre a primeira e a segunda décadas de vida. Tem início focal (membro inferior ou superior) e progride rapidamente para uma forma grave e generalizada, restringindo o paciente ao leito em boa parte dos casos. Numa pequena porcentagem dos portadores da mutação, a distonia pode aparecer mais tardiamente e manter-se localizada (p. ex.: câimbra do escrivo). Exames laboratoriais e de imagem convencionais não evidenciam alterações metabólicas ou estruturais, porém estudos com emissão de pósitrons (PET) mostram alterações na ativação cortical nos portadores da mutação, inclusive nos assintomáticos. A herança é autossômica dominante (AD), com penetrância variável entre 30% e 40%. O locus DYT1 foi inicialmente identificado em judeus asquenazitas, e nesse grupo observou-se um efeito fundador. Uma deleção GAG no éxon 5 do gene TOR1A foi identificada como a causa da doença na maioria dos casos, dependendo da população estudada. A deleção GAG, que leva à deleção de um ácido glutâmico no terminal carboxila da proteína torsina A, é responsável por 80% dos casos de distonia primária de início precoce entre judeus asquenazitas e por 16 a 53% dos casos em outras etnias. Casos esporádicos também já foram identificados. Um estudo recente demonstrou que a penetrância reduzida da mutação está associada a um polimorfismo no aminoácido 216 da proteína. A incidência da substituição de um ácido aspártico por histidina nesta posição está aumentada em portadores assintomáticos da deleção GAG e diminuída entre portadores sintomáticos. O estudo sugere que o alelo ácido aspártico, quando em *cis* com a mutação, confere penetrância aumentada à mesma; já o alelo histidina em *trans* teria um efeito protetor. A torsina A é um membro da família das ATPases AAA, com possível papel de chaperona. Tem expressão alta, porém não exclusiva, na substância negra, parte compacta. Alguns estudos indicam que a proteína TOR1A age como chaperona no retículo endoplasmático, mas seus substratos ainda não foram identificados.

DYT2: distonia primária autossômica recessiva

É uma forma mais rara de distonia, ainda sem locus identificado. Foi descrita em famílias de ciganos espanhóis com padrão de herança autossômica recessiva, e uma forma semelhante foi descrita em famílias de judeus sefaraditas. A idade de início é na primeira década de vida, e a distonia pode começar de forma focal no membro inferior, podendo evoluir com generalização e produzir torcicolo, blefarospasmo e acometer os outros membros com posturas distônicas e abalos. Ainda não há evidências de se o locus envolvido nestas famílias seria o mesmo.

DYT4: disfonia sussurrante

Descrita em uma única família australiana, esta forma de distonia apresenta herança autossômica dominante. Clinicamente, caracteriza-se pelo acometimento da região craniocervical, com disfonia e torcicolo. A idade de início varia entre 13 e 37 anos e seu locus ainda não foi identificado.

DYT6: distonia de fenótipo misto de início na adolescência

Esta forma de distonia foi inicialmente descrita em famílias amish-menonitas e ligada ao cromossomo 8. De herança autossômica dominante, geralmente tem início focal no membro superior, evoluindo com acometimento importante da região craniocervical e sendo a disfonia uma das características mais marcantes. Tende a poupar membros inferiores. A faixa etária de início da doença predomina na adolescência, mas é ampla, indo desde a primeira até a quinta década de vida. Recentemente, mutações no gene THAP1 foram identificadas como causas desta forma de distonia e verificou-se que

estas também são encontradas em outras etnias que não amish-menonita. O papel deste gene em outras formas de distonia ainda está em estudo.

DYT7: distonia primária de início na idade adulta

Descrita em uma família no nordeste da Alemanha, esta forma de distonia de herança autossômica dominante caracteriza-se por torcicolo com início na idade adulta (entre 28 e 70 anos), e alguns casos podem ter comprometimento do membro superior ou da laringe, com disfonia espasmódica. Seu locus foi inicialmente mapeado no cromossomo 18p, mas posteriormente este estudo foi questionado pelo mesmo grupo, por isso esse achado permanece indefinido.

DYT13: distonia craniocervical segmentar de início precoce

Descrita em uma família italiana, apresenta herança autossômica dominante e caracteriza-se pelo início predominante na adolescência, sendo que a idade de início pode variar entre 5 e 40 anos. Há comprometimento craniocervical, eventualmente segmentar, progressão lenta e raramente se generaliza. Ao contrário da distonia ligada ao DYT6, não há comprometimento laríngeo importante. Seu locus foi mapeado no cromossomo 1p36.32-p36.13 e o gene ainda não foi identificado.

DYT17: distonia de torção recessiva

Esta forma de distonia foi recentemente descrita numa única família libanesa, com padrão de herança autossômica recessiva e locus na região 20p11.2-q13.12. De início na adolescência, acomete inicialmente a região craniocervical, com progressão segmentar ou generalização, e a disartria é uma sintoma marcante.

Distonias-plus

DYT5: distonia dopa-responsiva secundária à deficiência de GTP ciclo-hidrolase I (síndrome de Segawa)

A distonia dopa-responsiva tem herança autossômica dominante e é causada por mutações no gene da enzima GTP-ciclo-hidrolase I (GCH1) localizado no cromossomo 14. Esta enzima participa da síntese de tetraidrobiopterina (BH4), um cofator essencial para a síntese de monoaminas, incluindo a dopamina. A forma clássica foi descrita por Segawa e manifesta-se geralmente na infância ou adolescência, sendo caracterizada pelo acometimento predominante dos membros inferiores, pela presença de sinais parkinsonianos leves a moderados e pela flutuação diurna dos sintomas, piores no final do dia. A distonia dopa-responsiva apresenta uma resposta terapêutica excepcional e duradoura a baixas doses de levodopa. Algumas variantes alélicas mais raras podem cursar com hiperfenilalaninemia pela deficiência de BH4, podendo acarretar atraso do desenvolvimento, epilepsia, hipotonia e mioclonias. O grande diagnóstico diferencial desta forma de distonia é o parkinsonismo de início precoce ligado ao gene PARK2. Os sintomas iniciais são semelhantes, mas a resposta terapêutica à levodopa é diferente. Pacientes PARK2 desenvolvem flutuações motoras e discinesias com o passar do tempo, o que não ocorre na distonia dopa-responsiva. O locus DYT14 para distonia dopa-responsiva não é mais utilizado, uma vez que o estudo de ligação foi revisto e verificou-se que se trata do locus DYT5.

Outra forma de distonia dopa-responsiva encontra-se relacionada com a deficiência de tirosina hidroxilase, enzima que é fator limitante para a síntese de dopamina, e tem herança autossômica recessiva (síndrome de Segawa autossômica recessiva); seu locus (11p15.5) ainda não está classificado entre os DYT. Esta forma de distonia tem um espectro fenotípico um pouco mais amplo,

podendo manifestar-se desde os primeiros meses de vida, e inclui, além dos sintomas clássicos da distonia dopa-responsiva, atraso do desenvolvimento, hipotonia, epilepsia, mioclonias, ptose palpebral, movimentos balísticos, entre outros sintomas.

DYT11: distonia mioclônica

A distonia mioclônica é uma doença hereditária com início na infância ou adolescência, caracterizada pelo aparecimento de movimentos distônicos associados a abalos mioclônicos evidentes que acometem geralmente o pescoço, o tronco e os membros superiores, e também se manifestam na forma de câimbra do escrivão. A maioria dos pacientes apresenta problemas psiquiátricos como ansiedade, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e uma dramática redução dos movimentos involuntários com a ingestão de álcool. A doença tem herança autossômica dominante e muitos casos são causados por mutações no gene da SGCE, que codifica a proteína sarcoglicana épsilon, embora mutações em outros genes também possam provocar a mesma síndrome clínica. Uma das características interessantes da transmissão genética desta doença é o fenômeno de *imprinting* materno. Na maioria dos casos, o indivíduo portador da mutação só irá desenvolver a doença quando o gene mutado for herdado de seu pai. Quando o gene mutado é herdado da mãe, o indivíduo pode ser portador assintomático da mutação, pois a metilação de ilhas CpG na região promotora do gene materno impede a sua expressão. A resposta terapêutica aos anticolinérgicos é pobre, e eventualmente observamos melhora parcial das mioclonias com o uso de benzodiazepínicos.

Outra forma de distonia mioclônica também responsiva ao álcool e não relacionada com o DYT11 foi descrita em uma família canadense e está ligada à região 18p11, recebendo a denominação de DYT15. Seu gene ainda não foi identificado.

DYT12: distonia-parkinsonismo de início rápido

Com herança autossômica dominante, esta forma de distonia pode-se manifestar em qualquer faixa etária e caracteriza-se pela instalação muito rápida dos sintomas dentro de horas a semanas. Os sintomas distônicos manifestam-se principalmente na região craniocervical e nos membros superiores, com comprometimento bulbar importante, disfagia e disartria, que são características marcantes. O parkinsonismo caracteriza-se predominantemente por bradicinesia. Vários pacientes referem fatores desencadeantes, como estresse emocional, exposição a altas temperaturas e atividade física de grande demanda, como trabalho de parto ou corrida. Após um breve período de piora, os sintomas costumam se estabilizar e deixam sequelas na maioria das vezes. Raramente ocorrem novos episódios com piora dos sintomas, ou episódios paroxísticos. Exames de imagem convencionais não evidenciam alterações estruturais. Um único paciente estudado com PET scan na fase aguda mostrou hipermetabolismo na região estriatal. Mutações no gene ATP1A3, que codifica a subunidade alfa-3 da bomba de sódio e potássio, foram identificadas como responsáveis por parte dos casos descritos. Estes pacientes não apresentam boa resposta terapêutica às medicações convencionais.

DYT16: distonia-parkinsonismo de início precoce

Inicialmente descrita em famílias brasileiras, esta forma de distonia apresenta herança autossômica recessiva ligada ao gene PRKRA. O início se dá entre a primeira e a segunda década de vida, e os pacientes apresentam como sintomas marcantes distonia generalizada acometendo predominantemente a região cervical e o tronco, riso sardônico e distonia laringea. Parkinsonismo e sinais piramidais também podem ser observados. Os pacientes não respondem às medicações convencionais e exames de neuroimagem não revelam alterações estruturais. O gene PRKRA codifica um ativador de uma proteína quinase, PRK, envolvida em uma série de processos celulares, com

transdução de sinais, proliferação celular e apoptose, entre outros.

Distonias hereditárias

DTT3: distonia-parkinsonismo ligada ao X (Lubag)

Descrita nas Filipinas, apresenta herança recessiva ligada ao X (Xq13), com penetrância completa até a quinta década de vida. Acomete predominantemente homens jovens (média 37,9 anos) e a faixa etária varia entre 12 e 52 anos. Começa de forma focal em qualquer parte do corpo, podendo evoluir ao longo dos anos para formas segmentares, e generaliza-se em 78% dos casos. Metade dos pacientes cursa com parkinsonismo, em que o fenômeno de congelamento da marcha é importante. Exames *post mortem* do cérebro de alguns destes pacientes mostraram perda neuronal e astrocítica no caudado e putâmen. O gene TAF1, que atua como elemento regulador de transcrição gênica, foi implicado na sua etiologia.

Distonias ou discinesias paroxísticas

Este grupo engloba uma série de doenças com fenomenologia diferente da distonia clássica. Entre as formas genéticas, todas apresentam herança autossômica dominante. A distonia, quando presente, pode afetar qualquer parte do corpo e ocorre em episódios de instalação súbita, que podem durar minutos a horas, e muitas vezes pode ser acompanhada de outros sintomas, como coreia, atetose, mioquímia, espasticidade e ataxia. A frequência dos episódios é variável, desde vários no mesmo dia até com intervalos de vários meses entre um e outro. Entre os episódios, o exame físico é normal, exceto nos casos acompanhados de espasticidade (DTT9 – coreoatetose/espasticidade episódica), quando esta pode persistir. Os episódios podem ser induzidos por fadiga, estresse emocional, consumo de álcool, cafeína, tabaco ou privação alimentar. De maneira global, podem ser classificadas em dois grupos: discinesias paroxísticas cinesio gênicas (DTT9, DTT10, DTT18, DTT19), quando induzidas pelo exercício físico, e não cinesio gênicas (DTT8, DTT20), quando ocorrem independentemente do esforço físico. Até o momento, apenas um gene, o SLC2A1, foi identificado para o locus DTT18. Este gene está relacionado com o transporte de glicose através da membrana plasmática. Dependendo da mutação, o paciente também pode apresentar anemia hemolítica. As discinesias paroxísticas podem responder a drogas como acetazolamida, benzodiazepínicos e anticonvulsivantes, como carbamazepina e fenitoína. As formas cinesio gênicas respondem melhor aos anticonvulsivantes.

Indicação de testes genéticos e aconselhamento genético

Atualmente, a realização de testes genéticos não influencia o tratamento clínico, uma vez que ainda não dispomos de terapias voltadas a alterações genotípicas específicas, por isso o mesmo não é indicado rotineiramente na prática clínica, sendo apenas de interesse científico em alguns centros de pesquisa. Em alguns países, o teste encontra-se comercialmente disponível para vários dos genes já identificados. No entanto, é imprescindível que a decisão de se fazer o teste genético seja precedida de um cuidadoso aconselhamento genético, para dirimir os riscos que esta informação possa trazer para o paciente e sua família e verificando até que ponto esta informação trará benefícios ao paciente. O teste não é recomendado para menores de idade assintomáticos. Na prática clínica, o gene mais testado é o TOR1A, para pacientes com distonia primária de início antes dos 30 anos e com fenótipo característico. Acima desta idade, o teste é recomendado apenas para aqueles que têm parentes com história de distonia antes dos 30 anos. Para o gene THAP1, os estudos em larga escala ainda se encontram em andamento, e ainda não é possível definir qual a real influência deste gene nos casos esporádicos de

distonia. No momento, o teste é recomendado apenas para pacientes com história familiar positiva de distonia, acometendo principalmente região craniocervical e com disfonia. Para a distonia-mioclonia, teste para o gene SGCE pode ser realizado nos casos com história familiar positiva. Não recomendamos testes para as distonias dopa-responsivas, já que o teste terapêutico com levodopa é suficiente para elucidar o diagnóstico e o teste genético é apenas de interesse científico.

TRATAMENTO DAS DISTONIAS

As recomendações aqui apresentadas são voltadas predominantemente para as distonias primárias e distonias-*plus* e, em parte, baseadas no mais recente consenso elaborado pela European Federation of Neurological Societies e Movement Disorders Society-European Section (EFNS/MDS-ES).

Drogas dopaminérgicas

Uma vez excluídas causas metabólicas, como, por exemplo, a doença de Wilson, e outras causas secundárias como fator etiológico, sempre recomendamos um teste terapêutico inicial com levodopa em baixas doses. Este teste é fundamental para diferenciar a distonia dopa-responsiva de outras formas de distonia, sendo que a primeira responde extremamente bem a esta medicação e de forma muito rápida. Podemos iniciar o tratamento com doses baixas como um quarto de comprimido (nas apresentações de 250 mg levodopa/25 mg carbidopa ou 200 mg levodopa/50 mg benserazida) uma a quatro vezes ao dia por via oral (VO), mas podemos chegar a 1 g/dia. Para o paciente que não responde à levodopa em doses adequadas após um mês, o diagnóstico de distonia dopa-responsiva é pouco provável e recomendamos a substituição da medicação após este período de teste terapêutico. Ao contrário dos pacientes com parkinsonismo de início precoce (diagnóstico diferencial da distonia dopa-responsiva), que podem apresentar distonia na fase inicial, estes pacientes mantêm a resposta terapêutica a longo prazo sem que evoluam com flutuações motoras ou discinesias secundárias à levodopa. Pacientes com distonia dopa-responsiva também podem melhorar com agonistas dopaminérgicos, mas não há estudos controlados bem estabelecidos.

Drogas anticolinérgicas

Triexifenidila e biperideno têm sido utilizados rotineiramente na prática clínica para o controle das distonias segmentares e generalizadas. Inicia-se com baixas doses (1-2 mg/dia VO) e faz-se um escalonamento gradativo de acordo com a resposta terapêutica e tolerância à droga, podendo-se chegar a doses altas (p. ex.: 80 mg) em alguns casos. Crianças normalmente toleram doses muito mais altas de anticolinérgicos sem que apresentem os mesmos efeitos adversos observados na população adulta, como obstipação intestinal, retenção urinária, sonolência, náuseas, boca seca, tonteira e alterações cognitivas. Estes efeitos devem ser monitorados com cuidado, principalmente entre idosos, grupo ao qual este tipo de droga é pouco recomendado. Os anticolinérgicos também podem ser utilizados nas distonias agudas induzidas por drogas (p. ex.: metoclopramida). No consenso elaborado pela EFNS/MDS-ES não há uma normatização formal para a prescrição dos anticolinérgicos devido à falta de documentação suficiente comparando a eficácia dos mesmos em crianças e, exceto em poucos casos, à ausência de demonstração da eficácia em adultos nos estudos *cross-over* classes III e IV.

Toxina botulínica

A toxina botulínica tipo A é o tratamento de escolha para as distonias focais, como blefarospasmo,

torcicolo e câimbra do escritor, entre outras. Esta droga age nos terminais colinérgicos inibindo a liberação de acetilcolina, com consequente bloqueio da atividade neuromuscular de forma transitória. Tanto a dose quanto a frequência de aplicação variam de acordo com o alvo selecionado, e a reposta terapêutica apresenta variações individuais, sendo que o efeito pode durar, em média, 3 a 6 meses. A aplicação deve ser sempre feita por profissional experiente, e não se recomenda repeti-la a intervalos inferiores a 3 meses, para evitar a possibilidade de sensibilização com formação de anticorpos. Dependendo do alvo (p. ex.: antebraço, laringe) recomenda-se a aplicação guiada por eletromiografia para maior precisão. Os efeitos adversos variam de acordo com o local da aplicação (ptose palpebral, ressecamento ocular, disfagia, sintomas semelhantes aos da gripe etc.) e são transitórios. A toxina botulínica do tipo B pode ser utilizada nos casos em que não respondem à toxina A, mas ainda não se encontra regularmente disponibilizada no nosso meio. O consenso EFNS/MDS-ES recomenda a toxina do tipo A como tratamento de primeira escolha apenas para distonia primária craniocervical (excluindo a oromandibular) e para casos selecionados de câimbra do escritor.

Outra drogas

Benzodiazepínicos, como o diazepam (2 a 60 mg/dia) ou clonazepam (2 a 4 mg/dia), podem ser eficazes, mas, em geral, quando associados aos anticolinérgicos. Clonazepam é particularmente útil nos casos de distonia mioclônica. O baclofeno (20 a 120 mg/dia), agonista do ácido gama-aminobutírico (GABA), pode trazer benefícios parciais em algumas formas focais de distonia primária e nas distonias generalizadas secundárias da criança. Em alguns poucos casos graves de distonia generalizada, faz-se uso intratecal do mesmo, com bombas de infusão. Carbamazepina e fenitoína podem ser utilizadas preferencialmente no tratamento das discinesias paroxísticas cinesiológicas. As discinesias paroxísticas não cinesiológicas podem responder ao clonazepam ou à acetazolamida. Drogas depletoras de catecolaminas, como a tetrabenazina, podem trazer benefício para algumas formas de distonia. O consenso EFNS/MDS-ES não estabelece uma recomendação formal para a prescrição destas drogas, em decorrência da falta de estudos amplos e bem controlados que validem a eficácia das mesmas.

Tratamento cirúrgico

Desde o advento da toxina botulínica na década de 1980, tratamentos ablativos como desnervação periférica, talamotomia e palidotomia caíram em desuso. A estimulação cerebral profunda (DBS) demonstrou ser benéfica para alguns casos selecionados de distonia. O alvo principal tem sido o globo pálido interno (GPi), ambos os lados, e os casos de distonia primária apresentam melhora de 40% a 90% nas escalas de avaliação, sendo que este benefício foi observado principalmente entre crianças com distonia primária generalizada ligada ao DYT1. Outros alvos, como o tálamo ventrolateral e o núcleo subtalâmico, já foram utilizados, mas ainda em pequena escala para que se chegue a uma conclusão definitiva sobre os reais benefícios. Normalmente, tanto a amplitude quanto a voltagem empregada para os casos de distonia são maiores do que aquelas utilizadas para doença de Parkinson. Com esta demanda, a bateria do gerador precisa ser substituída a cada 2 anos ou até antes. O consenso EFNS/MDS-ES considera a DBS palidal uma boa opção de tratamento, principalmente para pacientes com distonia generalizada ou cervical que não tenham obtido sucesso com o tratamento medicamentoso.

Terapias adjuvantes

Além do tratamento medicamentoso e cirúrgico, recomendam-se fonoterapia no caso das disfonias e

fisioterapia para as alterações motoras, o que é fundamental para auxiliar o paciente a lidar com as posturas anormais, reconhecer movimentos compensatórios e, na medida do possível, prevenir alterações ortopédicas secundárias. Para algumas formas específicas de distonias tarefa-específica, como as distonias dos músicos, alguns centros de pesquisa vêm empregando terapias direcionadas à reorganização das vias somatossensoriais com sucesso. Estes estudos ainda estão em pequena escala e deverão ser ampliados para a confirmação dos resultados.

REFERÊNCIAS

- Ahmad, F, Davis, MB, Waddy, HM, Oley, CA, Marsden, CD, Harding, AE. Evidence for locus heterogeneity in autosomal dominant torsion dystonia. *Genomics*. 1993; 15:9–12.
- Albanese, A, Asmus, F, Bhatia, KP, Elia, AE, Elibol, B, Filippini, G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2010 May 5. [[Epub ahead of print].].
- Almasy, L, Bressman, SB, Raymond, D, Kramer, PL, Greene, PE, Heiman, GA, et al. Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. *Ann Neurol*. 1997; 42(4):670–673.
- Anselm, IA, Sweadner, KJ, Gollamudi, S, Ozelius, LJ, Darras, BT. Rapid-onset dystonia-parkinsonism in a child with a novel ATP1A3 gene mutation. *Neurology*. 2009; 73:400–401.
- Bentivoglio, AR, Del Grosso, N, Albanese, A, Cassetta, E, Tonali, P, Frontali, M. Non-DYT1 dystonia in a large Italian family. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1997; 62:357–360.
- Breakefield, XO, Blood, AJ, Li, Y, Hallett, M, Hanson, PI, Standaert, DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(3):222–234.
- Bressman, SB, de Leon, D, Raymond, D, et al. Clinical-genetic spectrum of primary dystonia. *Adv Neurol*. 1998; 78:79–91.
- Bressman, SB, Raymond, D, Fuchs, T, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol*. 2009; 8:441–446.
- Brüggemann, N, Klein, C. Genetics of primary torsion dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010; 10:199–206.
- Camargos, S, Scholz, S, Simón-Sánchez, J, Paisán-Ruiz, C, Lewis, P, Hernandez, D, Ding, J, et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol*. 2008; 7(3):207–215.
- Candia, V, Rosset-Llobet, J, Elbert, T, Pascual-Leone, A. Changing the brain through therapy for musicians' hand dystonia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1060:335–342.
- Carbon, M, Ghilardi, MF, Argyelan, M, Dhawan, V, Bressman, SB, Eidelberg, D. Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study. *Brain*. 2008; 131(Pt 1):146–154.
- Chouery, E, Kfoury, J, Delague, V, Jalkh, N, Bejjani, P, Serre, JL, Megarbane, A. A novel locus for autosomal recessive primary torsion dystonia (DYT17) maps to 20p11.22-q13.12. *Neurogenetics*. 2008;

9:287–293.

Chuang, C, Fahn, S, Frucht, SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2002; 72(1):59–67.

Crowner, BE. Cervical dystonia: disease profile and clinical management. *Physical therapy*. 2007; 87(11):1511–1526.

De Carvalho Aguiar, P, Sweadner, KJ, Penniston, JT, Zaremba, J, Liu, L, Caton, M, et al. Mutations in the Na⁺/K⁺ -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron*. 2004; 43(2):169–175.

de Carvalho Aguiar, PM, Ozelius, LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol*. 2002; 1(5):316–325.

Defazio, G, Abbruzzese, G, Livrea, P, Berardelli, A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol*. 2004; 3(11):673–678.

Djarmati, A, Schneider, SA, Lohmann, K, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol*. 2009; 8:447–452.

Dobyns, WB, Ozelius, LJ, Kramer, PL, Brashear, A, Farlow, MR, Perry, TR, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Neurology*. 1993; 43(12):2596–2602.

Duffey, PO, Butler, AG, Hawthorne, MR, Barnes, MP. The epidemiology of the primary dystonias in the north of England. *Adv in Neurol*. 1998; 78:121–125.

Fahn, S, Bressman, SB, Marsden, CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol*. 1998; 78:1–10.

Fuchs, T, Gavarini, S, Saunders-Pullman, R, et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet*. 2009; 41:286–288.

Gimenez-Roldan, S, Delgado, G, Marin, M, Villanueva, JA, Mateo, D. Hereditary torsion dystonia in gypsies. *Adv Neurol*. 1988; 50:73–81.

Gimenez-Roldan, S, Lopez-Fraile, IP, Esteban, A. Dystonia in Spain: study of a gypsy family and general survey. *Adv Neurol*. 1976; 14:125–136.

Goetz, CG, Chmura, TA, Lanska, DJ. History of dystonia: part 4 of the MDS-sponsored history of movement disorders exhibit, Barcelona, June, 2000. *Mov Disord*. 2001; 16(2):339–345.

Grimes, DA, Han, F, Lang, AE, St. George-Hyslop, P, Racacho, L, Bulman, DE. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11. *Neurology*. 2002; 59:1183–1186.

Hallett, M, Evinger, C, Jankovic, J, Stacy, M. Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. *Neurology*. 2008; 71(16):1275–1282.

Hewett, JW, Tannous, B, Niland, BP, Nery, FC, Zeng, J, Li, Y, Breakefield, XO, Mutant torsinA interferes with protein processing through the secretory pathway in DYT1 dystonia cells. *Proc Natl Acad Sci USA*,

2007;104(17):7271–7276

Ichinose, H, Ohye, T, Takahashi, E, Seki, N, Hori, T, Segawa, M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genet.* 1994; 8:236–242.

Jankovic, J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006; 5:864–872.

Khan, NL, Wood, NW, Bhatia, KP. Autosomal recessive, DYT2-like primary torsion dystonia: a new family. *Neurology.* 2003; 61:1801–1803.

Kustedjo, K, Bracey, MH, Cravatt, BF. Torsin A and its torsion dystonia-associated mutant forms are luminal glycoproteins that exhibit distinct subcellular localizations. *J Biol Chem.* 2000; 275(36):27933–27939.

Lee, LV, Pascasio, FM, Fuentes, FD, Viterbo, GH. Torsion dystonia in Panay, Philippines. *Adv Neurol.* 1976; 14:137–151.

Leube, B, Auburger, G. Questionable role of adult onset focal dystonia among sporadic dystonia patients. *Ann Neurol.* 1998; 44:984–985.

Leube, B, Doda, R, Ratzlaff, T, Kessler, K, Benecke, R, Auburger, G. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet.* 1996; 5:1673–1677.

Lüdecke, B, Dworniczak, B, Bartholomé, K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. *Hum Genet.* 1995; 95(1):123–125.

Makino, S, Kaji, R, Ando, S, Tomizawa, M, Yasuno, K, Goto, S, et al. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet.* 2007; 80:393–406.

Ozelius, LJ, Hewett, J W, Page, C E, Bressman, SB, Kramer, PL, Shalish, C, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nature Genet.* 1997; 17:40–48.

Risch, NJ, Bressman, SB, Senthil, G, Ozelius, LJ. Intragenic Cis and Trans modification of genetic susceptibility in DYT1 torsion dystonia. *Am J Hum Genet.* 2007; 80:1188–1193.

Rosenkranz, K, Butler, K, Williamon, A, Rothwell, JC. Regaining motor control in musician's dystonia by restoring sensorimotor organization. *J Neurosci.* 2009; 29(46):14627–14636.

Tanabe, LM, Kim, CE, Alagem, N, Dauer, WT. Primary dystonia: molecules and mechanisms. *Nature Rev Neurol.* 2009; 5(11):598–609.

Torres-Russotto, D, Perlmuter, JS. Task-specific dystonias: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1142:179–199.

Valente, EM, Bentivoglio, AR, Cassetta, E, Dixon, PH, Davis, MB, Ferraris, A, et al. DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13-36.32 in an Italian family with cranial-

cervical or upper limb onset. *Ann Neurol.* 2001; 49:362–366.

Waters, CH, Faust, PL, Powers, J, et al. Neuropathology of lubag (X-linked dystonia parkinsonism). *Mov Disord.* 1993; 8:387–390.

Weber, YG, Storch, A, Wuttke, TV, Brockmann, K, Kempfle, J, Maljevic, S, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest.* 2008; 118:2157–2168.

Zimprich, A, Grabowski, M, Asmus, F, Naumann, M, Berg, D, Bertram, M. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet.* 2001; 29(1):66–69.

CAPÍTULO 40

Coreias

Mônica Santoro Haddad e Francisco Cardoso

Coreia pode ser definida como movimento anormal resultante de contrações musculares ao acaso, que resultam em fluxo contínuo e imprevisível de movimentos anormais. A palavra-chave para a identificação fenomenológica de coreia é imprevisibilidade; é essa característica que a distingue de outros fenômenos, como, por exemplo, distonia.

Utilizando o clássico modelo de conexões dos núcleos da base, introduzido pelos estudos de Alexander, DeLong, Young e Penney, coreia pode ser pensada sempre como resultando do bloqueio da atividade do núcleo subtalâmico. A consequência desse fenômeno é a redução da excitação do globo pálido medial e da parte reticular da substância negra. Como essas duas áreas exercem efeito inibitório sobre o excitatório tálamo ventrolateral, em coreia, ocorre aumento da excitação do córtex motor. O exemplo clássico de causa que sustenta essa hipótese é o infarto lacunar do núcleo subtalâmico, que resulta em hemibalismo-hemicoreia (HB-HC). Há também evidências de que o modelo se aplica à coreia da doença de Huntington (DH), ainda que de modo um pouco mais complexo: nos estágios iniciais da enfermidade, há degeneração seletiva dos neurônios espinhosos médios do corpo estriado que se projetam para o globo pálido lateral. Como essas células expressam encefalina e ácido gama-aminobutírico (GABA), nessa situação, em DH, há desinibição do globo pálido lateral que, por sua vez, sendo gabaérgico, produzirá bloqueio da atividade do núcleo subtalâmico.

Sendo coreia uma síndrome, numerosas causas podem produzi-la. O objetivo deste capítulo é fazer revisão das afecções mais importantes que produzem essa síndrome, abordando suas características clínicas, patogênese e manejo clínico. As etiologias serão agrupadas em causas genéticas e não genéticas.

CAUSAS GENÉTICAS

Doença de Huntington

Nas coreias de causas genéticas, há defeitos na neurotransmissão em decorrência de alterações microestruturais geneticamente determinadas, porém nem sempre conhecidas ou completamente entendidas.

As coreias familiares incluem uma lista extensa de diagnósticos ([Tabela 40.1](#)) e, em geral, apresentam-se como quadros de evolução crônica e progressiva, nos quais comumente se associam outros sinais e sintomas neurológicos. Abordaremos a seguir as principais doenças genéticas que se manifestam predominantemente com uma síndrome coreica.

Tabela 40.1

Causas genéticas de coréias

- Doença de Huntington (DH)
- Síndromes Huntington-like (1 a 4)
- Atrofia dentato-rubro-pálido-lusiana (ADRPL)
- Neuroacantocitose
- Síndrome de McLeod
- Ataxia teleangectasia
- Coreia hereditária benigna
- Ataxias espinocerebelares (tipos 1, 2, 3 e 17)
- Discinesias paroxísticas (cinesio gênica, não cinesio gênica etc.)
- Esclerose tuberosa
- Doença de Wilson (DW)
- Calcificação familiar dos glânglios da base
- Neurodegeneração associada a pantotenoquinase (PKAN)
- Neuroferritinopatia
- Síndrome de Karak
- Aceruloplasminemia
- Necrose estriatal bilateral infantil
- Ataxia com apraxia oculomotora (1 e 2)
- Lubag
- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Síndrome de Leigh

O protótipo de coreia genética é a DH, possivelmente a forma mais comum de coreia degenerativa no adulto. Ela habitualmente tem sua instalação tardia, na quarta ou quinta década de vida, porém pode iniciar em qualquer faixa etária, sendo chamada de doença de Huntington juvenil quando se inicia antes dos 20 anos de idade. Neste caso, em geral, apresenta-se como uma forma rígida acinética, conhecida como variante de Westphal. Trata-se de uma afecção de caráter hereditário autossômico dominante, cujo defeito genético (expansão de trinucleotídeos CAG) foi localizado no braço curto do cromossomo 4, no gene que codifica a proteína huntingtina (4p16.3). A função da huntingtina normal ainda é desconhecida. Nos indivíduos não portadores do defeito genético, o número de repetições CAG é 35 ou menos. Expansões acima de 40 repetições causam DH com penetrância completa. Entre 36 e 39 repetições, temos a chamada zona de penumbra, na qual a penetrância é incompleta, mas, mesmo assim, muito alta. Entre 27 e 35 repetições CAG, temos um alelo dito intermediário e o indivíduo com este alelo não terá o fenótipo de DH, mas poderá gerar um filho com uma expansão acima de 36 e, portanto, com a expressão fenotípica da doença, especialmente na linhagem paterna, em decorrência da instabilidade do número de repetições CAG durante a espermatogênese. A proteína mutante forma agregados intranucleares, porém, como leva à neurodegeneração, isso permanece não estabelecido, havendo hipóteses que envolvem desregulação transcricional, excitotoxicidade, alterações no metabolismo energético, transporte axonal e transmissão sináptica. Embora a huntingtina se expresse em qualquer tecido e seja largamente difusa no sistema nervoso central, o striatum é a estrutura que apresenta perda neuronal mais proeminente, seguida pelo córtex cerebral. O quadro clínico é dominado por uma síndrome coreica associada a outras alterações motoras (bradicinesia, alterações de tônus ou de motricidade ocular extrínseca, distúrbios de equilíbrio, disartria e disfagia, entre outras) e mentais (distúrbios psiquiátricos, envolvendo transtornos do humor e psicoses, e declínio cognitivo, evoluindo para demência). A evolução é invariavelmente fatal em um período que varia de 15 a 20 anos.

O tratamento até o presente é apenas sintomático e visa restabelecer o equilíbrio bioquímico nessa condição, em que há redução da atividade gabaérgica e colinérgica e predomínio da atividade

dopaminérgica. A coreia pode ser controlada com agentes antagonistas dopaminérgicos com alta afinidade por receptores D2. Entre as drogas que podem ser utilizadas, destacamos a olanzapina e a risperidona, mas, frequentemente na evolução do quadro, necessitamos dos neurolépticos típicos, como o haloperidol, para controle mais satisfatório. Trabalhos recentes confirmam a eficácia da tetrabenazina no controle dos movimentos coreicos. Entre as medicações com diferentes mecanismos de ação, podemos citar os inibidores de receptores de glutamato n-metil-D-aspartato (NMDA), como a amantadina e a memantina. A primeira pode auxiliar no controle temporário das discinesias induzidas pela levodopa. O efeito anticoreico da memantina é menos evidente (Walker, 2009). No caso da DH, a depressão costuma responder aos antidepressivos clássicos, como inibidores seletivos de recaptação de serotonina ou inibidores duais. Não há estudos adequados sobre o uso de drogas no tratamento da demência do paciente com DH. O risco e o benefício do uso de todas estas drogas sintomáticas devem ser considerados em cada paciente portador de DH.

OUTRAS CAUSAS GENÉTICAS

Além do padrão de herança autossômica dominante visto na DH, também temos as heranças autossômicas recessivas (p. ex.: coreia-acantocitose), as ligadas ao X (p. ex.: síndrome de McLeod) e as mitocondriais (p. ex.: doença de Leigh). Cumpre ressaltar que a ausência de história familiar não exclui de modo algum um quadro genético, podendo ocorrer, em alguns casos, doenças com penetrância reduzida, doenças autossômicas recessivas em famílias pequenas, novas mutações, morte precoce do genitor afetado ou paternidade duvidosa. Também é relevante, independente da história familiar, que em pacientes com síndromes coreicas na juventude (até 40-45 anos) seja descartada a doença de Wilson, pedindo-se sempre a dosagem de ceruloplasmina.

Diante do extenso diagnóstico diferencial das coreias de causa genética, sugerimos como regra prática de abordagem diagnóstica que, em pacientes adultos com quadros coreicos crônicos e progressivos (com ou sem história familiar), seja inicialmente solicitada a reação em cadeia da polimerase (PCR) para DH. Naqueles em que este teste é negativo, ou seja, não se demonstra a expansão de trinucleotídeos CAG (maior que 36 repetições), abrimos a chave para outros diagnósticos, que genericamente podem ser chamados de fenocópias para DH. Isto ocorre em aproximadamente 2% a 7% dos casos com fenótipo típico de DH. Nestes casos, apenas em 2,8% das ocorrências consegue-se outro diagnóstico conhecido por meio de testes genéticos mais dificilmente obtidos (Wild, *et al.*, 2008). Estes pacientes podem ser portadores de doenças denominadas Huntington-like tipos 1 até 4 ou outras coreias genéticas. O teste preditivo para DH, embora disponível, nunca deve ser pedido sem antes discutirem-se todos os aspectos éticos e sociais envolvidos na questão.

Os principais diagnósticos diferenciais da DH são neuroacantocitose, ataxia espinocerebelar (SCA) 17, doença de Huntington-like tipo 2 (HDL2), ataxia de Friedreich, doenças de acúmulo de ferro e atrofia dentato-rubro-pálido-luysiana (ADRPL). Estas e outras causas de fenocópias de DH serão abordadas de forma geral a seguir.

Doença de Huntington-like tipo 1 (HDL1) é uma doença rara resultante de mutações da proteína priônica localizada no cromossomo 20p12. Ocorre uma alteração de personalidade em adultos jovens até a meia idade, seguida de coreia, rigidez, disartria, mioclonias, ataxia e ocasionalmente crises epilépticas. A HDL2 é uma desordem que se manifesta na terceira ou quarta década de vida com diversos distúrbios do movimento, como coreia, distonia e parkinsonismo, que variam na evolução da doença e se associam a déficit cognitivo e alterações comportamentais, como é visto na DH. O defeito genético consiste em uma expansão CTG/CAG no cromossomo 16q24.3 no gene da junctofilina-3 (JPH3). A JPH3 parece estar envolvida nas estruturas juncionais de membrana e pode representar um papel na regulação do cálcio intracelular. A neuropatologia da HDL2 é idêntica à vista na DH. Todos

os pacientes relatados até o presente têm ancestrais africanos.

Ataxias espinocerebelares (SCAs) e atrofia dentato-rubro-pálido-luysiana (ADRPL): os fenótipos das SCAs podem incluir distúrbios do movimento atribuíveis à disfunção dos gânglios da base em adição à degeneração cerebelar. Estas doenças são herdadas em padrão autossômico dominante, porém com penetrância muitas vezes baixa. Em geral, a maioria dos casos é decorrente de expansões de trinucleotídeos em diferentes genes. Pacientes com SCA2 e SCA3 podem apresentar coreia, embora a SCA17 seja o tipo que se apresenta com parkinsonismo, coreia e distonias, além de ataxia, demência e hiper-reflexia. Uma família reportada como portadora de Huntington-like tipo 4, na verdade, apresentava homozigose para SCA17. A ADRPL é mais frequente em indivíduos de origem japonesa, porém já foi descrita em outras etnias. A apresentação clínica inclui coreia e mioclonias, além de ataxia e demência. Em geral, afeta indivíduos jovens e deve ser diferenciada da DH juvenil.

A **coreia hereditária benigna (CHB)** é uma doença autossômica dominante, cuja mutação se encontra no gene da transcrição do fator 1 tireoidiano (TTF-1), também conhecido como NKX2.1. Esse defeito, porém, não é encontrado em todas as famílias. Esta coreia pode responder à levodopa e pode ocasionalmente vir acompanhada de distonias e mioclonias, além de retardo mental e hipotireoidismo congênito em alguns casos, assim como alterações pulmonares. A coreia começa na infância e costuma melhorar com o passar dos anos em muitos casos.

Neuroacantocitose causa coreia associada a distonia e tiques, especialmente discinesias automutilantes oromandibulolinguais. Os pacientes podem também apresentar parkinsonismo, demência e crises convulsivas. Em geral, afeta adultos jovens e o início do quadro pode revelar-se com alterações psiquiátricas e comportamentais. Há diversas afecções que podem apresentar acantocitose e coreia, como coreoacantocitose autossômica recessiva, síndrome de McLeod ligada ao X, HDL2, neurodegenerações associadas a pantotenoquinase (PKANs), entre outras. Os pacientes com coreoacantocitose e síndrome de McLeod costumam ter, além do quadro neurológico anteriormente descrito, comprometimento do sistema nervoso periférico, com arreflexia profunda e elevação de creatinofosfoquinase (CPK), o que auxilia na diferenciação clínica com a DH. A mutação responsável pela coreoacantocitose é a VPS13A e está no cromossomo 9q21, que codifica uma proteína denominada coreína, cuja ausência nos eritrócitos em ensaios Western-Blot confirma o diagnóstico, embora isto só esteja disponível em pesquisas. Trata-se de herança autossômica recessiva.

Infelizmente, assim como ocorre na DH, o tratamento das doenças citadas permanece apenas sintomático. Este deve ser instituído quando a coreia causa prejuízo funcional ao paciente, como disfagia e traumatismos, ou prejuízo social. O tratamento sintomático das coreias é feito conforme já mencionado para a DH.

As causas genéticas das coreias são muitas, conforme podemos ver na [Tabela 40.1](#), e só vêm crescendo. Além das coreias degenerativas supracitadas, vale citar a discinesia paroxística não cinesiogênica ou síndrome de Mount-Reback, que recentemente se descobriu ser causada por mutações no gene regulador da miofibrillogênese (MR1) localizado no cromossomo 2q33. Pacientes com esta condição desenvolvem episódios de coreias ou outros distúrbios do movimento não relacionados com exercício, mas frequentemente com o uso de nicotina e álcool. Outras discinesias paroxísticas com coreia têm mutações em outros genes, alguns ligados a canais iônicos. Algumas discinesias paroxísticas respondem ao tratamento com anticonvulsivantes, como carbamazepina em baixas doses.

CAUSAS NÃO GENÉTICAS

Coreias vasculares

Em adultos, a doença vascular cerebral é a principal causa de coreia adquirida. Na maioria das vezes, trata-se de complicação observada em idosos com diabetes melito tipo II. Usualmente, ocorre infarto lacunar na região do núcleo subtalâmico, como discutido na introdução deste capítulo.

Deve ser frisado, porém, que a doença vascular em outras localizações pode resultar em coreia. Na verdade, um estudo de número significativo de pacientes com esse tipo de coreia, feito por Jankovic há alguns anos, mostrou que, ainda sendo o núcleo subtalâmico a localização mais comumente associada à coreia vascular, na maioria dos pacientes a lesão está em outra região. Clinicamente, o quadro é caracterizado por coreia de instalação abrupta, em geral unilateral, mas não raramente bilateral. Quando a coreia é muito intensa, o movimento anormal passa a ser chamado de balismo. Deve ser frisado que, sob o ponto de vista de patogênese, não há diferença entre coreia e balismo. A distinção é meramente para ressaltar a maior intensidade do último.

Alguns pacientes apresentam movimento anormal tão intenso que pode causar rabdomiólise. Em virtude da coexistência de balismo e coreia, comumente a coreia vascular do adulto é conhecida como HB-HC. Em acréscimo à hipercinesia, muitos pacientes apresentam algum grau de fraqueza muscular, pois é comum a ocorrência de lesão da cápsula interna.

Em relação a exame de imagem, a ressonância magnética (RM) apresenta superioridade por revelar pequenas lesões, que permanecem não detectadas por tomografia computadorizada (TC). Especialmente, mas não exclusivamente, em pacientes de origem asiática com diabetes melito, é comum o achado de hipersinal em T1 no globo pálido contralateral. Ainda que seja controversa a exata causa dessa lesão, dados recentes favorecem a possibilidade de que se trate de micro-hemorragias. A história natural do HB-HC de origem vascular é favorável; na maioria das vezes, ocorre melhora espontânea. Há, porém, alguns pacientes que nunca apresentam recuperação. Considerando esses dados da evolução, o tratamento da coreia vascular deve ser feito com cautela. Quando o movimento é muito intenso e incapacitante, drogas antidopaminérgicas, como neurolépticos com efeito bloqueador de D2 ou tetrabenazina (esta, não disponível no Brasil, age depletando dopamina pré-sináptica), podem ser usadas. É necessário ter cautela com esses agentes, pois idosos são muito susceptíveis a seus efeitos colaterais, de forma que não é incomum o hemicorpo sem coreia desenvolver parkinsonismo ao mesmo tempo em que o HB-HC é controlado. Os pacientes que não entram em remissão podem ser tratados com cirurgia estereotáxica. Neste caso, dá-se preferência a técnicas líticas, existindo evidências que tanto talamotomia como palidotomia são eficazes.

Outras afecções vasculares podem resultar em coreia. Há relatos de casos relacionando, por exemplo, hemorragias intraparenquimatosas com HB-HC. Ainda que rara, uma causa mencionada na literatura com alguma regularidade é a doença de Moya-Moya. Esta malformação vascular de causa desconhecida é mais comum em asiáticos e pode causar coreia, em especial em crianças. As descrições existentes mostram que comumente os pacientes com essa doença têm coreia intermitente, por vezes induzida por atividade física vigorosa.

Coreias imunológicas

As causas desse subgrupo de coreias variam conforme a faixa etária dos pacientes. Em crianças, febre reumática é a causa quase exclusiva, ainda que alguns pacientes possam apresentar lúpus eritematoso sistêmico (LES). Já em adultos, LES e síndrome primária de anticorpo antifosfolípide (SPAA) são as causas imunológicas mais comuns de coreia.

Coreia de Sydenham

Coreia reumática, coreia menor ou coreia de Sydenham (CS) é conhecida por este epônimo para

homenagear o médico inglês Thomas Sydenham, que descreveu com precisão essa enfermidade no fim do século XVII. Trata-se de manifestação neurológica de febre reumática aguda. Até o início da segunda metade do século XX, a CS era endêmica mundialmente. No presente, tornou-se condição muito rara na Europa Ocidental e na América do Norte, ainda sendo muito comum nas demais regiões do mundo. Em nosso meio, não há dados epidemiológicos recentes, mas a experiência clínica dos autores e de outros especialistas em doenças do movimento indica que na última década ocorreu decréscimo expressivo da incidência de CS. Apesar dessas mudanças epidemiológicas, é incontestável que a CS permanece como a causa mais comum de coreia aguda em todo o mundo em crianças.

A maioria dos pacientes desenvolve CS por volta dos 8 anos de idade. Além dos 21 anos, é excepcional a ocorrência desta forma de coreia, ainda que possa ocorrer. Mais raro, porém, é a CS abaixo dos 2 anos de idade. Em todas as séries, há nítido predomínio feminino. A coreia costuma ocorrer 8 semanas após faringite e é importante ressaltar que muitas vezes não há evidência clínica ou mesmo laboratorial de infecção estreptocócica. Na maioria dos pacientes, a coreia é generalizada, mas hemicoreia ocorre em até 20% dos indivíduos. Outras manifestações motoras comuns em CS são: irregularidade ou mesmo impossibilidade da escrita; hipotonia, que em até 8% dos pacientes é tão intensa que resulta em impossibilidade de caminhar ou mesmo permanecer em pé (coreia parálitica ou coreia mole); impersistência motora; disartria; e defeito supranuclear da motilidade ocular. Em acréscimo a problema motores, como costuma ocorrer em doenças dos núcleos da base, há manifestações não motoras: obsessões e compulsões; hiperatividade e déficit de atenção; redução da fluência verbal; defeito de função executiva; cefaleia do tipo enxaqueca e, raramente, manifestações psicóticas. Por fim, não se pode perder de vista que a CS é manifestação de febre reumática aguda, de modo que a cardite é detectada em até 80% dos indivíduos, sendo outras manifestações, como artrite, menos comuns.

Em termos laboratoriais, como já mencionado anteriormente, muitos pacientes não apresentam anormalidade de provas para detectar estreptococcia aguda, como cultura de orofaringe, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), alteração dos níveis de proteína C reativa, mucoproteínas ou mesmo antiestreptolisina O. Quanto ao papel da dosagem de anticorpos antinúcleos da base (ABGA), isso será discutido mais adiante.

Exames de imagem também contribuem pouco para o diagnóstico de CS: TC do encéfalo é invariavelmente normal; raramente observa-se hipersinal nos núcleos da base em RM do encéfalo na fase aguda da enfermidade; e mesmo o papel de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com tecnécio para estudo de perfusão cerebral nos núcleos da base permanece controverso, já que alguns autores identificam hiperfluxo, outros, hipofluxo e, em porcentagem expressiva dos pacientes, não há alteração alguma. Os raros estudos com tomografia de emissão de pósitron (PET) são igualmente inconclusivos. Por fim, a análise do liquor cefalorraquidiano não costuma revelar anormalidades nos testes de rotina. É importante, porém, estudar o coração dos pacientes com ecocardiografia com Doppler, que revela anormalidades, sobretudo da válvula mitral, com espessamento de folhetos, em até 80% dos pacientes. Em virtude da inexistência de marcadores biológicos e testes laboratoriais específicos, o diagnóstico de CS segue os critérios de Jones, isto é, baseia-se na existência de coreia aguda e ausência de evidências de outras causas.

A patogênese da CS permanece não compreendida, apesar de numerosos estudos para elucidá-la. A teoria mais aceita no momento é a do mimetismo molecular, a qual estabelece que indivíduos predispostos geneticamente, ao serem infectados por estreptococos β -hemolíticos do grupo A, geram anticorpos contra a bactéria que reconhecem epítomos nos núcleos da base, os ABGAs. Apesar de atraente, há problemas com essa hipótese. O mais significativo de todos é a falta de evidência irrefutável até o momento que os ABGAs sejam capazes de interferir na função neuronal. Outra limitação da teoria é o achado que eles não são específicos de CS. Na verdade, os ABGAs circulam no sangue de todos

os seres humanos, ainda que sua concentração seja muito mais alta em portadores de CS. Devido a esses problemas, não há utilidade clínica na mensuração dos níveis de ABGA.

Ainda sob o ponto de vista imunológico, há estudos que revelam alterações da imunidade celular, embora sejam achados menos convincentes. Apesar das incertezas quanto ao mecanismo exato, há consenso entre todos os autores de que a CS é uma enfermidade de origem imunológica.

Os estudos clássicos descrevem a CS como uma enfermidade autolimitada, entrando em remissão ao fim de 9 meses. É um conceito igualmente bem estabelecido que a CS pode recorrer em até 20% dos pacientes. Além disso, é inequívoco que pode deixar alteração na função dos núcleos da base, a princípio, silenciosa, mas capaz de fazer a coreia reemergir, sobretudo se ocorrem alterações hormonais, como uso de contraceptivos orais e gravidez (coreia gravídica). No entanto, evidências mais recentes adicionam questionamento à ideia de CS como enfermidade autolimitada. Estudos prospectivos com observação cuidadosa dos pacientes revelam que ao fim de 2 anos ao menos 25% dos pacientes ainda têm coreia (coreia persistente). Sob o ponto de vista não motor, também está bem definido que alterações comportamentais, como obsessões, e cognitivas, a exemplo de disfunção cognitiva, podem persistir mesmo em indivíduos livres de coreia.

A medida mais importante no tratamento da CS é o uso de profilaxia com antibiótico, penicilina benzatina a cada 21 dias, para prevenção secundária de novos episódios de estreptococcia. A recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) é manter essa medida até os 21 anos de idade. Nos nossos pacientes com episódios de CS em idade superior a esta, nossa política é usar profilaxia indefinidamente. A droga de primeira escolha para o controle da coreia é o ácido valproico, preferido em relação a neurolépticos, já que indivíduos com CS têm grande susceptibilidade a desenvolverem efeitos colaterais destes últimos. O uso de drogas antidopaminérgicas é restrito a pacientes que não respondem a ácido valproico ou se apresentam com formas graves, como coreia paralítica. Há evidências de que imunossupressão com corticosteroides tem papel no manejo da CS. Seu uso, no entanto, é restrito a indivíduos que não respondem ou toleram as opções anteriores. Nossa recomendação é pulsoterapia com metilprednisolona venosa por 5 dias, seguindo-se prednisona oral, cuja dose é gradualmente reduzida até sua suspensão.

Coreia lúpica

Existe quantidade apreciável de dados na literatura sobre coreia associada a LES. A julgar por esse volume de informações, pode-se pensar que se trata de condição clínica comum. Não é o caso, uma vez que vários estudos de grandes séries de pacientes com LES mostram que a coreia ocorre em menos de 3% dos pacientes. Curiosamente, observações mais recentes indicam que parkinsonismo e mioclonia, e não coreia, são os movimentos anormais mais comuns no LES. Quando há coreia lúpica, sua intensidade costuma ser de leve a moderada, com distribuição bilateral e invariavelmente associada a alterações não motoras, em especial manifestações psicóticas.

Deve-se frisar que, em especial em mulheres jovens, a coreia pode ser a primeira manifestação de LES, de modo que critérios diagnósticos para essa enfermidade serão observados apenas depois de algum tempo de observação clínica. Exames complementares podem revelar anormalidades associadas ao LES, o exame do liquor cefalorraquidiano costuma ser alterado (elevação de proteínas e discreto aumento da celularidade), bem como a imagem por RM do encéfalo não incomumente mostra alterações sugestivas de vasculite.

A exemplo do que ocorre em CS, a patogênese da coreia lúpica permanece indeterminada. A maioria dos autores, porém, pensa que seja secundária a alterações vasculares causadas por anticorpos antifosfolípidos. O manejo se baseia no uso de medidas imunossupressoras, que incluem, classicamente, corticosteroides como prednisona, mas com papel importante de agentes que

permitam redução de sua dose, como ciclofosfamida e outros quimioterápicos. Devido à hipótese de que haja alterações vasculares, muitos especialistas adicionam antiagregantes plaquetários ou mesmo anticoagulantes.

Outras coreias imunológicas

As duas outras principais causas de coreias imunológicas são coreia associada a SPAA e coreia paraneoplásica. A primeira condição pode ser compreendida como uma *forme fruste* de LES, em que há apenas os anticorpos antifosfolípides, que causam coreia e outras manifestações, como fenômenos trombóticos, abortos de repetição e dor de cabeça do tipo enxaqueca. Seu tratamento é similar ao descrito para coreia lúpica. Já a coreia como resultado de fenômeno paraneoplásico é muito rara, quase sempre associada aos anticorpos anti-Hu e anti-CRMP5 em pacientes com câncer pulmonar de pequenas células.

Coreias associadas a drogas

A lista de agentes farmacológicos implicados no aparecimento de coreias é grande. A [Tabela 40.2](#) contém as drogas mais comumente citadas na literatura como causadoras de coreia.

Tabela 40.2

Drogas causadoras de coreia

Bloqueadores de receptor de dopamina	Fenotiazinas Butirofenonas Benzamidas
Agentes antiparkinsonianos	L-dopa Agonistas dopaminérgicos Anticolinérgicos
Drogas antiepilépticas	Fenitoína Carbamazepina Ácido valproico
Psicoestimulantes	Anfetaminas Pemolina Cocaína Crack
Bloqueadores de canal de cálcio	Cinarizina Flunarizina
Outros	Lítio Baclofeno Digoxina Antidepressivos tricíclicos Ciclosporina Contraceptivos orais Teofilina

Adaptado de Cardoso F, *et al.* [Lancet Neurol](#) 2006;5: 589–602.

O primeiro ponto a ser ressaltado nesse item é que, ao menos para o especialista em doenças do movimento, agentes antiparkinsonianos, sobretudo L-dopa e agonistas dopaminérgicos, são as causas mais comuns de coreia associada a drogas. Em seguida, deve ser ressaltado que, ao contrário do comumente afirmado, raramente a coreia é observada em pacientes com discinesia tardia associada a bloqueadores de receptores antidopaminérgicos. De fato, um estudo de 100 pacientes consecutivos

com discinesia tardia mostrou que a maioria dos indivíduos apresenta distonia e/ou estereotípias. Os movimentos orobucolinguais são, muitas vezes, incorretamente descritos como coreia, já que por serem repetitivos correspondem, na verdade, a estereotípias.

O último ponto é lembrar que, praticamente sem exceções, todos os pacientes com coreia relacionada com drogas antiepiléticas apresentam retardo mental e são expostos a doses altas dessas medicações.

Outras coreias não genéticas

A literatura contém grande número de relatos associando coreia a numerosas causas. Vale a pena chamar a atenção aqui para causas infecciosas. Atualmente, a infecção por HIV é a doença infecciosa mais comumente relacionada com o aparecimento de coreia. São três mecanismos pelos quais pacientes HIV+ podem desenvolver coreia: infecção oportunística, em particular toxoplasmose, efeito direto do HIV e efeito colateral de medicações, sobretudo agentes antidopaminérgicos, visto que o HIV reconhecidamente causa lesão do sistema nigroestriatal. No entanto, o uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) tem resultado em significativa queda de complicações neurológicas em pacientes HIV+, inclusive movimentos anormais. Outras causas infecciosas que não podem ser subestimadas são sífilis e encefalites virais.

Doenças endócrinas e metabólicas também podem causar coreia. Já foi mencionado o importante papel de diabetes melito tipo II na gênese da coreia vascular. Apesar de rara ocorrência, alguns pacientes com hipertireoidismo desenvolvem coreia, que desaparece quando a afecção endócrina é controlada. Seu mecanismo permanece obscuro. Insuficiência hepática pode resultar em coreia por meio de dois mecanismos. O mais comum é no contexto de encefalopatia hepática. Contudo, é prudente chamar a atenção para a forma mais rara, mas que recebe atenção crescente. Trata-se da degeneração hepatolenticular adquirida (não Wilsoniana), em que pacientes com insuficiência hepática crônica desenvolvem lesão dos núcleos da base, presumivelmente pela deposição de manganês, o qual gera hipersinal em T1 na RM do encéfalo.

Clinicamente, os pacientes apresentam combinação variável e complexa de coreia, estereotípias orobucolinguais, mioclonia e parkinsonismo. Seu manejo é difícil, requerendo uso de doses baixas de drogas antidopaminérgicas. Deve ser enfatizado que a ocorrência desse fenômeno significa mau prognóstico, pois a disfunção hepática subjacente é invariavelmente grave.

Lesões expansivas do cérebro podem causar coreia, ainda que seja ocorrência rara. Há observações, porém, disso ocorrer com neoplasias benignas, meningiomas e outros, e malignas, em especial metástases. Mais comum, ainda assim de observação infrequente na prática clínica, é o desenvolvimento de hemicoreia em pacientes com hematoma subdural crônico. O tratamento nesses indivíduos consiste em remover a causa subjacente.

REFERÊNCIAS

Avcin, T, Benseler, SM, Tyrrell, PN, Cucnik, S, Silverman, ED. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:206–213.

Beato, R, Maia, D, Teixeira, A, Cardoso, F. Executive functioning in adult patients with Sydenham's chorea. *Mov Disord.* 2010; 25:853.

Cardoso, F, Seppi, K, Mair, KJ, Wenning, GK, Poewe, W. Seminars on choreas. *Lancet Neurol.* 2006;

5:589–602.

Cardoso, F, Vargas, AP, Oliveira, LD, Guerra, AA, Amaral, SV. Persistent Sydenham's chorea. *Mov Disord.* 1999; 14:805–807.

Cardoso, F. HIV-related movement disorders: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs.* 2002; 16:663–668.

Cardoso, F. Huntington disease and other choreas. *Neurol Clin.* 2009; 27:719–736.

Cervera, R, Piette, JC, Font, J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1019–1027.

Church, AJ, Cardoso, F, Dale, RC, Lees, AJ, Thompson, EJ, Giovannoni, G. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology.* 2002; 59:227–231.

Haddad, MS. Doença de Huntington. In: Bottino CMC, Laks J, Blay SL, eds. *Demência e transtornos cognitivos em idosos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:227–237.

Husby, G, van de Rijn, I, Zabriskie, JB, Abdin, ZH, Williams, RC, Jr. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med.* 1976; 144:1094–1110.

Jog, MS, Lang, AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Mov Disord.* 1995; 10:714–722.

Maia, DP, Teixeira, AL, Jr., Quintao, Cunningham MC, Cardoso, F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology.* 2005; 64:1799–1801.

Piccolo, I, Defanti, CA, Soliveri, P, Volonte, MA, Cislighi, G, Girotti, F. Cause and course in a series of patients with sporadic chorea. *J Neurol* 2003; 250:429–435

Stacy, M, Cardoso, F, Jankovic, J. Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias. *Neurology.* 1993; 43:937–941.

Teixeira, AL, Jr., Guimarães, MM, Romano-Silva, MA, Cardoso, F. Serum from Sydenham's chorea patients modifies intracellular calcium levels in PC12 cells by a complement-independent mechanism. *Mov Disord.* 2005; 20:843–845.

Walker, R. Other choreas. In: Schapira AH, Lang AET, Fahn S, eds. *Movement disorders 4*. Saunders/Elsevier; 2010:558–586.

Wild, EJ, Mudanohwo, EE, Sweeney, MG, Schneider, SA, Beck, J, Bathia, KP, et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Dis.* 2008; 23(5):716–722.

Zomorodi, A, Wald, ER. Sydenham's chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics.* 2006; 117:e675–e679.

CAPÍTULO 41

Ataxias

Hélio A.G. Teive e Renato P. Munhoz

Ataxia é um termo que literalmente significa desordem ou confusão. O termo ataxia locomotora tem sido empregado desde o século XIX, significando mais comumente incoordenação motora ([HARDING, 1983](#); [Harding 1984](#); [Klockgether, 2000](#)). As ataxias podem ser classificadas em: cerebelar, quando existe comprometimento do cerebelo e de suas projeções aferentes e eferentes; sensitiva, quando existe o comprometimento da via da sensibilidade proprioceptiva (com sinal de Romberg); frontal, forma rara de ataxia com comprometimento do lobo frontal (via cerebelo-frontal); talâmica, decorrente do comprometimento de via cerebelo-tálamo-cortical; e vestibular, decorrente da disfunção labiríntica e de existência controversa ([Haerer, 1992](#), [Marsden, Thompson, 1997](#)).

A forma mais conhecida, a ataxia cerebelar (AC), representa uma síndrome composta pela presença de inúmeros sinais e sintomas caracterizados pela presença de ataxia de marcha, distasia, astasia, dismetria, disdiadocinesia, dissinergia, decomposição do movimento, disartria (fala escandida), titubeação, hipotonia, reflexos pendulares, fenômeno do rebote (fenômeno do rebote de Holmes), distúrbios do movimento ocular (nistagmo, distúrbios do movimento sacádico), tremor cinético e intencional e disfunção cognitiva (síndrome afetiva cognitiva cerebelar) ([Haerer, 1992](#); [Klockgether, 2000 a](#); [Perlman, 2003](#)).

As ACs podem ser classificadas em primárias, incluindo formas hereditárias, idiopáticas, ataxias adquiridas ou secundárias, e ataxias esporádicas. Nas formas de ACs primárias, encontram-se as ataxias congênitas e as hereditárias, incluindo as formas definidas como ACs autossômicas recessivas (ACARs), ACs autossômicas dominantes (ADCAs ou ataxias espinocerebelares [SCAs]), ACs ligadas ao X e ataxias com herança mitocondrial.

No grupo de ACs primárias, estão também formas não genéticas (ACs esporádicas idiopáticas ou não hereditárias), incluindo a forma cerebelar de atrofia de múltiplos sistemas (AMS-C) e as ACs idiopáticas de início tardio (ILOCAs). As ataxias esporádicas incluem ainda formas adquiridas, devido a causas exógenas ou endógenas não genéticas, como tóxicas, paraneoplásicas, autoimunes, deficitárias, infecciosas e por lesão focal cerebelar ([Hardling, 1984](#); [Klockgether, 2000](#); [Klockgether 2007](#), [Teive, 2009](#)).

ATAXIAS CONGÊNITAS

As formas de ataxias congênitas, que representam na verdade malformações cerebelares, compreendem um grupo complexo com várias enfermidades, que podem ser classificadas de acordo com o tipo de malformação presente (como, por exemplo, malformação cerebelar unilateral, da linha média, predominante do vérmis, ou ainda com hipoplasia pontocerebelar). São mais conhecidas as malformações de Dandy-Walker (que é definida pela presença de extensa dilatação cística na fossa posterior, a qual se comunica com o quarto ventrículo), as variantes de Dandy-Walker, as malformações de Chiari, as disgenesias do vérmis (representadas por várias síndromes, entre elas, a apraxia

oculomotora congênita de Cogan e a doença de Lhermitte-Duclos), as agenesias de vérmis (incluindo as síndromes de Joubert, Debakan, Walker-Warburg e Gillespie), além de inúmeras síndromes que causam hipoplasia da região pontocerebelar (Klockgether, 2000b).

ATAXIAS HEREDITÁRIAS

Ataxias autossômicas recessivas

As ACARs fazem parte de um grupo amplo e heterogêneo de ataxias hereditárias (Harding, 1983). ACARs são tipicamente caracterizadas por degeneração cerebelar e da medula espinal com início dos sintomas de forma relativamente precoce (Gasser, 2003). Clinicamente, distúrbios de marcha e equilíbrio, incoordenação, tremor de ação e disartria são quase invariavelmente presentes, porém outros sinais e sintomas neurológicos e não neurológicos podem ocorrer. A patogênese das ACARs comumente envolve “perda de função” de proteínas celulares relacionadas com desenvolvimento cerebelar ou medular espinal, manutenção estrutural, função mitocondrial, ciclo e homeostase celular ou reparação de DNA (Di Donato, 2001).

Nesta revisão, incluímos as formas mais relevantes de ACAR, além dos dados básicos de formas mais raras que devem ser discutidas como diagnóstico diferencial em casos de ataxia progressiva esporádica ou recessiva (Tabela 41.1).

Tabela 41.1

Dados genéticos das ACARs

ACAR	Lócus	Gene	Proteína
Ataxia de Friedreich	9q13–21	FRDA	Frataxina
Ataxia telangectasia	11q22–23	ATM	Enzima fosfatidilinositol tipo 3-quinase
Ataxia com apraxia oculomotora tipo 1	9p13.3	APTX	Aprataxina
Ataxia com apraxia oculomotora tipo 2	9q34	SEXT	Senataxina
Abetalipoproteinemia	4q22–24	MTP	Pr. de transporte triglicérido microssomal
Ataxia com deficiência primária de vitamina E	8q13	α -TTP	Pr. transportadora de α -tocoferol
Ataxia espástica, ataxia de Charlevoix-Saguenay	13q11	SACS	Sacsina
Doença de Refsum	10pter-p11	PHYH	Fitanoil-CoA hidroxilase
Xantomatose cerebrotendínea	2q33-qter	CYP27	Esterol 27-hidroxilase
Síndrome de Marinesco-Sjögren	5q31	SIL1	SIL1
Ataxia precoce com reflexos mantidos	13q11–12	Desconhecido	Desconhecida
Ataxia de coluna posterior com retinite pigmentosa	1q31	AXPC1	Desconhecida
Ataxia cerebelar de Cayman	19p13.3	ATCAY	Cayataxina
Ataxia do Beauce	6q25	SYNE1	Pr. do envelope sináptico nuclear 1

ACAR: ataxia cerebelar autossômica recessiva.

Ataxia de Friedreich

Ataxia de Friedreich (AF) foi descrita em 1863 pelo patologista Nicholas Friedreich, em Heidelberg, Alemanha, em três grupos de irmãos (Harding, 1984). A AF é a forma mais comum de ACAR em

caucasianos, com prevalência estimada de 2 em 10⁵ indivíduos. As características essenciais para o diagnóstico são:

- Início antes dos 25 anos de idade.
- Ataxia progressiva, de tronco e apendicular com disartria.
- Reflexos profundos ausentes ou hipoativos, especialmente nos membros inferiores.
- Neuropatia axonal com perda de sensibilidade.
- Paresia piramidal com reflexos plantares em extensão ([Campuzano et al., 1996](#)).

Adicionalmente, cardiomiopatia, pé cavo, escoliose, surdez sensorineural, atrofia óptica e diabetes melito ou intolerância à glicose são também descritas classicamente. Entretanto, depois da identificação do gene *FRDA* e da expansão do trinucleotídeo GAA, que leva a AF, variantes fenotípicas são comumente descritas em indivíduos com mutações patogênicas, incluindo apresentações que não se encaixam nas descrições clássicas ([Palau et al., 1995](#)).

Do ponto de vista molecular, a AF está associada a uma expansão do número de repetições do trinucleotídeo GAA no primeiro íntron do gene *FRDA* no cromossomo 9q13-21 ([Campuzano et al., 1996](#)). Este gene codifica uma proteína com 210-aminoácidos denominada frataxina. Indivíduos normais têm um número de repetições que varia de 6 a 36 unidades, enquanto pacientes com AF têm alelos expandidos com 90-1300 GAA_n repetições (Durr et al., 1996). Os pacientes afetados são em sua maioria homozigotos, porém menos de 5% têm mutações heterozigotas compostas com uma mutação em ponto ou microdeleções em um alelo e a expansão GAA no outro. O número de repetições tem uma correlação inversa com a idade de início e a idade de restrição à cadeira de rodas e uma correlação direta com a incidência de cardiomiopatia ([Filla et al., 1996](#)). Adicionalmente, alelos expandidos têm instabilidade meiótica e mitótica dependendo do sexo dos pais: alelos herdados do pai tendem a ficar menores, enquanto os herdados da mãe podem ficar maiores ou menores ([Monros et al., 1997](#)). Estudos genéticos de pacientes com início tardio (> 25 anos) ou com reflexos profundos mantidos demonstraram que estas formas atípicas ocorrem pelos mesmos defeitos moleculares relacionados com formas mais típicas, entretanto, têm número de repetições menores (170-360 GAA_n) e não desenvolvem cardiomiopatia ([Gellera et al., 1997](#)). Pacientes com mutações heterozigotas compostas não têm apresentações clínicas diferentes, exceto por uma frequência maior de palidez do disco óptico ([Cossée et al., 1999](#)).

Frataxina é uma proteína mitocondrial com funções ainda não compreendidas completamente, podendo estar relacionada com a produção de radicais livres, causando deficiências no metabolismo do ferro e seu acúmulo nas mitocôndrias ([Puccio, 2002](#)). Não existe também consenso em relação ao tratamento. Prevenção e tratamento de complicações cardiológicas e fisioterapia são medidas gerais importantes. Tratamento específico vem sendo estudado com base na redução do estresse oxidativo. Isto inclui quelantes e antioxidantes. Entre estes, coenzima Q10, ou ubiquinona, e seus derivados, como a idebenona, demonstraram um benefício significativo sobre a cardiomiopatia hipertrófica, porém seus efeitos sobre os aspectos neurológicos da doença não foram ainda confirmados ([Rustín et al., 2004](#)).

Ataxia telangectasia

Ataxia telangectasia (AT), descrita em 1941 por Louis-Bar, é a segunda causa mais comum de ataxia progressiva na infância, depois da AF, com uma prevalência de 1 em 10⁵ nascidos vivos ([Swift, 1986](#)). Clinicamente, a AT é caracterizada por início precoce (2 a 4 anos de idade) de ataxia de tronco e depois sintomas apendiculares, disartria, telangectasias conjuntivais (2 a 8 anos de idade), apraxia oculomotora, predisposição a doenças malignas, especialmente leucemia de células T e B, além de defeitos imunes com níveis reduzidos de imunoglobulina A, E e G (IgA, IgE e IgG), levando a infecções

sinopulmonares. Outros distúrbios do movimento ocorrem na maioria dos casos, incluindo coreoatetose, distonia, tremor de ação e mioclonia. Reflexos profundos estão geralmente abolidos ou hipoativos após os primeiros anos de doença e diabetes insulino-resistente foi descrita em alguns casos. Cognição é geralmente poupada (Swift, 1991). Outras manifestações bem caracterizadas são hipersensibilidade à radiação ionizante e envelhecimento prematuro. Estudos de imagem de crânio mostram atrofia cerebelar e α -fetoproteína sérica está elevada na maioria dos casos. Com 10 anos de idade, a maioria dos pacientes está dependente e falece com idade de 20 anos, geralmente em decorrência de infecções broncopulmonares ou câncer (tratamento com doses convencionais de radiação podem ser fatais para casos de AT) (Hecht, 1990; Jabado, 2000). Alguns pacientes, entretanto, descritos como portadores da forma variante de AT, apresentam sintomas mais leves e têm uma expectativa de vida maior. Eles diferem dos casos mais típicos por aspectos genéticos que serão descritos a seguir (Verhagen, 2009).

O defeito genético mais comum nestes indivíduos ocorre no gene *ATM* no cromossomo 11q22-23. Este gene tem 66 éxons e codifica uma fosfoproteína nuclear que age em processos de reparação do dano no DNA. A análise genética do gene *ATM* está disponível, entretanto, em virtude de seu tamanho e do número de mutações possíveis em pacientes com AT, seu uso é restrito. A maioria dos pacientes tem mutações heterozigotas compostas, porém casos com fenótipos menos graves têm uma mutação completa em um alelo e uma mutação que deixa o gene parcialmente funcionante no outro. Na ausência da possibilidade de testagem genética, o diagnóstico pode ser estabelecido com base em dados clínicos: telangectasias conjuntivais, atrofia cerebelar, evidência de deficiência imune, elevação de níveis de α -fetoproteína sérica e radiosensibilidade linfocitária (Verhagen, 2009).

Ataxia com apraxia oculomotora tipo 1

Ataxia com ataxia oculomotora 1 (AAO1), descrita por Aicardi em 1988, tem várias características clínicas em comum com a AT. AAO1 caracteriza-se por ataxia de marcha e de tronco precoce (2 a 6 anos de idade) e disartria. Depois, dismetria apendicular, apraxia oculomotora, fraqueza e atrofia distal, déficits leves de sensibilidade vibratória e de sensoposição. A progressão é lenta e sinais adicionais podem ocorrer, como distonia, hipomímia facial e retardo mental. Anormalidades laboratoriais incluem neuropatia axonal motora e sensitiva, atrofia cerebelar e de tronco cerebral, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia (Le Ber, 2003; Tranchant, 2003). AAO1 é a forma mais comum de ACAR no Japão e a segunda mais comum em Portugal, depois da AF (Barbot, 2001; Shimazaki, 2002).

O gene responsável pela AAO1, *APTX*, no cromossomo 9p13.3, codifica a proteína aprataxina, envolvida na reparação de defeitos do DNA (Moreira, 2001).

Ataxia com apraxia oculomotora 2

Ataxia com apraxia oculomotora tipo 2 (AAO2) foi descrita em 1998 no Japão (Watanabe *et al.*, 1998) e é responsável por 8% dos casos de ACARs negativos para mutação no gene *FRDA* da AF. As características incluem ataxia com início entre 10 e 22 anos de idade, associada a coreoatetose, tremor de ação, distonia de membros inferiores e neuropatia periférica com eu/arreflexia profunda. Apraxia oculomotora ocorre em 20% dos casos. Dados laboratoriais incluem níveis séricos elevados de α -fetoproteína, gamaglobulina e creatinoquinase, além de atrofia cerebelar nos exames de imagem. Cognição está relativamente preservada de forma geral (Criscuolo, 2006).

O gene relacionado com a AAO2, *SEXT*, que codifica a proteína senataxina, foi mapeado no cromossomo 9q34. Os casos em sua maioria são homozigotos (Moreira, 2004).

Ataxias com déficit de vitamina E

Déficit de vitamina E pode ser a consequência de má absorção de lipídios ou secundária a defeitos genéticos como abetalipoproteinemia (ABL) e ataxia com déficit primário de vitamina E (ADVE). Nestas situações, os sintomas e sinais neurológicos são parte de uma doença multissistêmica e complexa que inclui defeitos em outras vitaminas e fatores essenciais.

ABETALIPOPROTEINEMIA

Na ABL, a ausência das lipoproteínas com apoproteína B causa má absorção de lipídios, acantocitose, retinopatia e doença neurológica progressiva. Os sinais neurológicos ocorrem entre 6 e 12 anos de idade e incluem ataxia de marcha, nistagmo, disartria, hiporreflexia profunda, amiotrofia distal e déficit de propriocepção. Outra anormalidade importante é degeneração retiniana pigmentar, provavelmente por déficit de vitamina A. Achados laboratoriais que auxiliam no diagnóstico incluem ausência de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) séricas, baixos níveis de colesterol e triglicerídeos, vitaminas A, E e K e a presença de acantócitos em esfregaços de sangue periférico ([Kohlschütter, 2000](#)). Análise genética mostrou que estes casos carregam mutações no gene que codifica a proteína de transporte microssomal de triglicerídeos ([Sharp, 1993](#)).

ATAXIA COM DÉFICIT PRIMÁRIO DE VITAMINA E

ADVE foi descrita em pacientes com um fenótipo similar ao da AF ([Burck, 1981](#)). A idade de início é variável, entre 2 e 52 anos de idade; entretanto, a maioria dos casos tem início antes dos 20 anos. Estes sintomas incluem ataxia de marcha, tronco e membros, disartria, hiporreflexia profunda, perda parcial de sensibilidade vibratória e reflexo cutâneo plantar em extensão, como na AF; retinite pigmentosa e declínio intelectual podem ocorrer, porém cardiomiopatia e diabetes melito são incomuns. Uma característica típica da ADVE é a títubeação de cabeça, presente em 28% dos casos ([Marzouki et al., 2005](#)).

Pacientes com ADVE têm absorção intestinal de α -tocoferol, mas têm incapacidade de incorporá-lo à VLDL secretada pelo fígado. Desta forma, a concentração sérica de vitamina E é geralmente menos de 10% do normal, e a suplementação com doses altas de vitamina E é necessária e eficaz ([Mariotti, 2004](#)). ADVE é causada por um defeito no gene que codifica a proteína transportadora do α -tocoferol, localizada no cromossomo 8q13. A maioria dos casos descritos tem origem mediterrânea e consanguinidade frequente ([Cavalier, 1998](#)).

ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

As SCAs correspondem a um extenso e complexo grupo de enfermidades neurodegenerativas heterogêneas, com herança autossômica dominante, caracterizadas pela progressiva degeneração do cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes. Outras estruturas do sistema nervoso costumam estar acometidas, incluindo os gânglios da base, núcleos do tronco encefálico, tratos piramidais, colunas posteriores, além do corno anterior da medula espinal e os nervos periféricos ([Evidente, 2000](#); [Klockgether, 2000 a,b](#); [Klockgether, 2007](#)).

As SCAs caracterizam-se clinicamente pela presença de AC, de marcha e de membros (com dismetria, disdiadococinesia, tremor intencional, disartria e nistagmo), que pode estar associada à presença de sinais extracerebelares, como oftalmoplegia, sinais piramidais, distúrbios do movimento (com parkinsonismo, distonia, mioclonia e coreia), demência, epilepsia, distúrbios visuais, com

retinopatia pigmentar, doença do neurônio motor inferior e também neuropatia periférica (Harding, 1984; Klockgether, 2000 a,b; Schöls, 2004; Duenas, 2006; Soong, 2007).

Harding classificou as SCAs, antes definidas como ADCAs, em quatro tipos básicos:

- O tipo 1 caracteriza-se por apresentar, associada à AC, atrofia óptica, oftalmoplegia, demência, amiotrofia e sinais extrapiramidais.
- O tipo 2 apresenta degeneração de retina, podendo associar-se a oftalmoplegia e sinais extrapiramidais.
- O tipo 3 seria uma forma de AC “pura”, enquanto o tipo 4 estaria associado a surdez e presença de mioclonia (Harding, 1984).

As SCAs têm uma prevalência de três a quatro casos para cada 100.000 habitantes (Van de Warrenburg, 2002; Erichsen, 2009).

SCA3 é a forma mais comum mundialmente, enquanto as outras formas como SCA1, SCA2, SCA6, SCA7 e SCA8 têm prevalência variável dependendo da etnia da população estudada (Silveira, 1996; Jardim, 2001 a,b; Subramony, Filla, 2001; Schols, 2004; Teive, 2004).

No Brasil, Cassa realizou um estudo epidemiológico em 1996, em que avaliou a prevalência das ataxias hereditárias (AHs), particularmente da doença de Machado-Joseph (DMJ), nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Goiás e Espírito Santo, encontrando 33 famílias com SCA, com 426 pacientes afetados, com uma prevalência média de 6,55 casos por 100.000 habitantes (com variações de 0,78 a 228) (Cassa, 1996).

Lopes-Cendes *et al.*, em 1997, avaliaram a frequência de mutações que causam SCA (SCA1, SCA2, SCA3 e dentato-rubro-pálido-luysiana [ADRPL]) em um numeroso grupo de pacientes brasileiros. Os autores encontraram a presença de uma mutação em 59% dos casos, sendo a SCA3 encontrada em 44% dos casos, seguida pela SCA2 em 9% e pela SCA1 em 6% (Lopes-Cendes, 1997).

Jardim *et al.* realizaram em 2001 uma pesquisa sobre SCA no estado do Rio Grande do Sul, com a avaliação de 66 casos de SCA. Os autores concluíram que a proporção de casos de DMJ encontrada foi muito alta, sugerindo um efeito fundador açoriano, estimando a frequência de DMJ na região em 1,8/100.000, sendo de 0,2/100.000 para outras formas de ataxia autossômica dominante (Jardim, 2001a,b).

Em uma série de 100 famílias do sul do Brasil, estudada por Teive *et al.*, a SCA3 foi o tipo mais comumente encontrado (73,5%). A SCA10 representa o segundo tipo mais comum (11,8%), seguida por SCA2 (7,4%), SCA7 (4,4%), SCA1 (2,9%) e SCA6 (1,5%) (Teive, 2004).

Todo o processo neuropatológico degenerativo tem sido estudado com detalhes em modelos de SCA em camundongos transgênicos ou em modelos com *Drosophila*. Os exames de neuroimagem, particularmente a ressonância magnética (RM), demonstram a presença de atrofia cerebelar, associada ou não ao comprometimento do tronco encefálico (atrofia olivopontocerebelar). As SCAs costumam ter início geralmente entre 30 e 50 anos de idade, contudo, têm sido descritos casos iniciando-se antes dos 20 anos e depois dos 60 anos. Nos dias atuais, com o fantástico avanço das técnicas de genética molecular, com o uso da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), vários *loci* genéticos, bem como genes, têm sido descobertos em diferentes cromossomos, permitindo desta forma a utilização de uma classificação mais racional, definida como clinicogenética (Klockgether, 2000 a,b; Durr, 2000; Evidente, 2000; Margolis, 2002; Perlman 2003; Schöls, 2004; Soong, 2007).

A Tabela 41.2 apresenta os principais tipos de SCAs conhecidos nos dias de hoje, enfatizando-se os *loci* genéticos, genes, mutações e proteínas relacionadas.

Tabela 41.2

Ataxias espinocerebelares – genética

SCA	CROMOSSOMO	GENE	MUTAÇÃO	PROTEÍNA
SCA1	6p22.3	ATXN1	CAG	Ataxina-1
SCA2	12q24.13	ATXN2	CAG	Ataxina-2
SCA3	14q32.12	ATXN3	CAG	Ataxina-3
SCA4	16q24-qter	SCA4	-	-
SCA5	11q13.2	SPTBN2	D/MM	Beta-III Spectrin
SCA6	19p13.13	CACNA1A	CAG	CACNA1A
SCA7	3p14.1	ATXN7	CAG	Ataxina-7
SCA8	13q21	KLHLIAS	CTG	Kelch-like 1
SCA9	?	-	-	-
SCA10	22q13.31	ATXN10	ATTCT	Ataxina-10
SCA11	15q14-Q21.3	SCA11		-
SCA12	5q32	PPP2R2B	CAG	PPP2R2B
SCA13	19q13.33	KCNC3-	MM	KCNC3
SCA14	19q13.42	PRKCG	MM	PRKCG
SCA15	3p24.2-qter	-	-	-
SCA16	8q23-q24.1	-	-	-
SCA17	6q27	TBP	CAG	TBP
SCA18	7q31-q32	-	-	-
SCA19	1p21-q21	-	-	-
SCA20	11	-	-	-
SCA21	7p21.3-p15.1	-	-	-
SCA22	1p21-q23	-	-	-
SCA23	20p13-p12.2	-	-	-
SCA24	1p36		-	-
SCA25	2p21-p15	-	-	-
SCA26	19p13.3	-	-	-
SCA27	13q33.1	FGF14	MM	FGF14
SCA28	18p11.22-q11.2 -	-	-	
SCA29	3p26	-	-	-
SCA30	4q34.3-q35	-	-	-
SCA31	16q22.1	PLEKH14	TGGAA	Puratrophin-1
SCA32	7q32-q33	-	-	-
ADRPL	12p13.31	ATN1	CAG	Atrofin 1
AE1	12p	KCNA1	mut.ponto	Canal K
AE2	19p	CACNA-1A	mut.ponto	Canal Ca
AE3	-	-	-	-
AE4	-	-	-	-
AE5	-	-	-	-
AE6	-	-	-	-

SCA: ataxia espinocerebelar; ADRPL: atrofia dentato-rubro-pálido-luysiana; AE: ataxia episódica hereditária; D: deleção; MM: mutação "missense".

SCA: ASPECTOS GENÉTICOS

Na atualidade, as SCAs são classificadas em mais de 30 diferentes tipos, conhecidas como SCA1 até SCA32. Deste grupo, o gene responsável tem sido descrito para as SCAs tipos 1-3, 5-8, 10-15, 17, 27 e 31. Os demais tipos, SCA4, 18-23, 25, 26, 28-30 e 32, foram definidos pelos estudos de *linkage*, sem ter ainda genes e mutações conhecidos. Deve-se ressaltar que as SCAs tipo 9 e 24 permanecem sem definição. A SCA tipo 6 tem sido definida como idêntica à SCA15. As SCAs tipos 19 e 22 podem ser formas alélicas do mesmo gene.

O grupo de SCAs tipos 1, 2, 3, 6, 7 e 17 e a ADRPL são causadas por mutações caracterizadas pela presença de um trinucleotídeo CAG polimórfico, repetido, expandido e instável na região codificada do gene. O produto do gene é uma proteína chamada de ataxina. Esta proteína contém aminoácidos com tratos de poliglutamina e estas enfermidades são conhecidas na atualidade como doenças da poliglutamina (Pulst, 2003). A proteína mutante, ataxina, tem uma função tóxica que desencadeia o processo degenerativo, com a formação de inclusões nucleares nas células de Purkinje do cerebelo, com clara participação da via proteossômica da ubiquitina, bem como do sistema de proteínas conhecidas como chaperonas. Em resumo, as doenças neurodegenerativas relacionadas com a poliglutamina são caracterizadas pela expansão de um trato de poliglutamina na proteína mutante causadora da enfermidade. A expressão da proteína mutante induz a uma progressiva perda da função neuronal e à subsequente neurodegeneração de um grupo específico de neurônios próprios de cada doença (Pulst, 2003; Duenas 2006)

Uma característica particular destes tipos de SCA é o fenômeno da antecipação, ou seja, o início do quadro clínico mais precoce, e mais intenso, em sucessivas gerações nas famílias afetadas. O fenômeno da antecipação está correlacionado com o número de expansões do CAG repetido. Um segundo grupo de SCAs (tipos 8, 10 e 12) é causado por uma expansão repetida localizada fora da região codificadora dos genes relacionados com a doença e provocam uma desregulação da expressão do gene, sendo a SCA8 relacionada com uma expansão CTG, a SCA10 com um pentanucleotídeo ATTCT e a SCA é causada por uma disfunção da atividade da enzima fosfatase proteica, conhecida como PP2, que atua nas células de Purkinje. Um terceiro grupo de SCAs (tipos 5, 11, 13, 14, 15 e 27) é causado por diferentes mecanismos, com alterações da composição de aminoácidos (espectrina beta-III), da quinase tau tubulina (TTBK2), dos canais de potássio (KCNC3), da proteína quinase C (PRKCG), do inositol 1,4,5-trifosfato receptor tipo 1 (ITPR1) e do fator de crescimento de fibroblastos 14 (FGF14), respectivamente (Duenas 2006; Klockgether, 2007). Na Tabela 41.3, encontram-se de forma resumida as sequências de nucleotídeos repetidos normais e os expandidos nos principais tipos de SCAs.

Tabela 41.3

Ataxias espinocerebelares: sequência de nucleotídeos repetidos normais e expandidos

SCA	Repetição	Normal	Expandido
SCA1	CAG	6–39	40–82
SCA2	CAG	14–31	33–64
SCA3	CAG	12–42	54–86
SCA6	CAG	4–18	19–30
SCA7	CAG	4–27	37–200
SCA8	CTA/CTG	16–91	107–127
SCA10	ATTCT	10–21	800–4.500
SCA12	CAG	7–32	55–78
SCA17	CAG	25–44	47–63
ADRPL	CAG	6–36	49–79

SCA: ataxia espinocerebelar; ADRPL: atrofia dentato-rubro-pálido-luysiana.

Modificado de [Pulst, 2003](#).

A [Tabela 41.4](#) demonstra a prevalência das diferentes SCAs em vários países do mundo.

Tabela 41.4

Ataxias espinocerebelares – variação geográfica

SCA	Prevalência 1	Prevalência 2
Sca1	Itália	Reino Unido, França
Sca2	Cuba, Índia	Reino Unido, França, EUA
Sca3	Portugal, Brasil	Alemanha, Japão, China
Sca6	Austrália	Japão, Alemanha
Sca7	Suécia, Finlândia	EUA, China
Sca10	México	Brasil
Sca31	Japão	–
Adrpl	Japão	–

Sca: Ataxia Espinocerebelar; Adrpl: Atrofia Dentato-Rubro-Pálido-Luysiana.

SCA: TIPOS MAIS FREQUENTES

SCA tipo 3 (doença de Machado-Joseph)

Esta forma de ataxia hereditária autossômica dominante, conhecida como doença de Machado-Joseph, tem sido descrita como a forma mais comum de SCA encontrada nos diferentes estudos de genética molecular pelo mundo. A doença é caracterizada pela presença de uma expansão de um triplete CAG, no nível do cromossomo 14, na posição 32.12, em uma faixa entre 56 e 86 repetições de trinucleotídeos. Do ponto de vista neuropatológico, ocorre perda neuronal associada à gliose reacional nas seguintes estruturas: substância negra, núcleo dentado do cerebelo, núcleo rubro, núcleos dos nervos pontinos e de outros nervos motores cranianos, colunas de Clarke, células dos cornos anteriores da medula espinal e tratos espinocerebelares, podendo acometer o globo pálido. Não é comum o

acometimento das olivas bulbares e do córtex cerebelar e cerebral.

Os estudos com neuroimagem demonstram a presença de atrofia cerebelar e pontina, geralmente sem o comprometimento das olivas, contudo, um estudo de Murata *et al.*, publicado em 1998, utilizando RM, demonstrou também a presença de atrofia cerebelar, pontina, globos pálidos e lobos frontais e temporais (Murata, 1998). A DMJ apresenta, de maneira variável, AC, associada a sinais piramidais, amiotrofia periférica, nistagmo, com oftalmoparesia e retração palpebral (*bulging eyes*), fasciculações de face, língua e eventualmente de membros, com a presença de distonia e parkinsonismo (Coutinho, 1978; Coutinho, 1992; Sequeiros, 1993; Durr, 2000; Evidente, 2000; Albin 2003; Klockgether, 2007).

Em 1980, Lima e Coutinho propuseram os seguintes critérios diagnósticos para a DMJ:

- Herança autossômica dominante.
- Sinais neurológicos maiores – AC, sinais piramidais e extrapiramidais e amiotrofia.
- Sinais neurológicos menores – oftalmoplegia externa progressiva, distonia, fasciculações e *bulging eyes*.

Em 1992, Paula Coutinho, em sua tese de doutorado, propôs os seguintes critérios para o diagnóstico de DMJ:

- Transmissão autossômica dominante.
- Início na idade adulta.
- Presença de ataxia + oftalmoparesia supranuclear, sinais piramidais e extrapiramidais, com acometimento do sistema nervoso periférico.
- Sinais menores – fasciculações + retração palpebral.
- Preservação das funções corticais superiores.
- Sobrevida média de 21 anos.

SCA tipo 10

A SCA10 foi descrita inicialmente em famílias de origem mexicana e teria características clínicas bem definidas: os pacientes apresentam uma síndrome cerebelar “pura” frequentemente acompanhada de epilepsia e, por vezes, com neuropatia periférica (Rasmunssen, 2001).

A mutação que causa a SCA10 é uma expansão do pentanucleotídeo ATTCT em um íntron do gene SCA10, no cromossomo 22q, de função ainda desconhecida. O teste de DNA para a SCA10 define que o tamanho dos alelos expandidos pode variar entre 800 ATTCT e 4.500 ATTCT, com 100% de sensibilidade e especificidade (com análise por PCR e Southern Blot). De forma geral, demonstra-se uma correlação inversa entre a idade de início da SCA10 e o tamanho da repetição expandida ATTCT (Matsuura 1999; Matsuura 2000; Rasmunssen, 2001; Matsuura 2002; Teive 2004; Raskin 2007).

Os estudos de neuroimagem, em particular a RM do encéfalo, demonstram a presença de atrofia pancerebelar, sem anormalidades em outras regiões. Não são conhecidos dados publicados sobre exames neuropatológicos na SCA10, bem como não existem estudos com modelos experimentais, e desta forma o mecanismo da doença com a expansão ATTCT ainda é totalmente desconhecido (Matsuura, 1999; Matsuura, 2000; Rasmunssen, 2001; Matsuura, 2002; Teive, 2004; Raskin, 2007).

Rasmussen *et al.*, em 2001, publicaram um estudo seminal com a análise clínica e genética de quatro famílias mexicanas com SCA tipo 10 (18 pacientes estudados). Os indivíduos afetados tinham idade média de início da doença de 26,7 anos (variando de 14 a 44 anos de idade), e o número de repetições de ATTCT variou de 920 a 4.140. Os autores não observaram significativa antecipação ou correlação entre a idade de início da doença e o número de repetições da repetição ATTCT. Os dados clínicos incluíam, além de AC e epilepsia (encontrada em 72,2% dos casos), polineuropatia periférica em 66% dos casos (confirmada por exame de condução nervosa), atrofia cerebelar predominante nos

exames de RM e, em alguns casos, foram observados sinais piramidais leves, discinesia ocular, disfunção cognitiva e/ou transtornos comportamentais, além de disfunção hepática, cardíaca e hematológica. (Rasmunssen., 2001).

A SCA tipo 10 foi encontrada até então somente em pacientes com descendência mexicana. Em 2002, Matsuura *et al.* pesquisaram a presença da mutação da SCA tipo 10 em outras populações que não a mexicana (pacientes brancos da América do Norte, franco-canadenses, italianos, espanhóis e japoneses) e não encontraram quaisquer casos adicionais. Da mesma forma, Fujigasaki *et al.* não conseguiram detectar a presença da mutação da SCA10 em pacientes originários da França (Fujigasaki, 2002).

Teive *et al.* publicaram em 2004 um estudo sobre cinco famílias brasileiras com diagnóstico confirmado de SCA tipo 10, com diferente fenótipo – uma forma de AC pura, sem epilepsia e sem neuropatia periférica. Em cerca de 70% das famílias existe uma origem indígena associada (Teive, 2004; Teive, 2007). Raskin *et al.* publicaram em 2006 o relato de um caso comprovado geneticamente de SCA10, com presença de AC, disfunção cognitiva, epilepsia e expansão do pentanucleotídeo ATTCT em vários membros da família, todos assintomáticos, demonstrando, desta forma, um caso com penetrância reduzida (Raskin, 2007).

SCA tipo 7

Nesta forma de SCA encontra-se a associação de AC a déficit visual progressivo, decorrente da degeneração da retina (distrofia macular). Podem estar associados sinais piramidais, oftalmoplegia, parkinsonismo e, particularmente, movimentos sacádicos lentos (Schools, 2004; Soong, 2007). Do ponto de vista neuropatológico, existe degeneração olivopontocerebelar associada à perda de células ganglionares da retina e distrofia pigmentar da macular.

O locus desta forma de SCA foi mapeado no cromossomo 3, na posição 3p14.1, por David *et al.* em 1996 (David, 1996). Uma das famílias estudadas por David *et al.* é oriunda da região de Crateús, no Ceará, Brasil. Os alelos patológicos apresentaram entre 36 e 306 repetições de CAG. A proteína mutante, chamada de ataxina 7, de função desconhecida, expressa-se em muitos tecidos, incluindo o sistema nervoso central, provocando seletiva morte neuronal somente no encéfalo. O quadro clínico pode aparecer desde a infância precoce até os 60 anos de idade, com progressão muito mais rápida quando do início mais precoce. O fenômeno da antecipação pode estar presente nestas famílias (David 1996; Schools, 2004; Soong, 2007)

Esta forma de SCA tem distribuição em vários países, contudo, é a forma menos comum, porém na Suécia e na Finlândia tem sido definida como a mais frequentemente encontrada (SCHÖLS *et al.*, 2004).

SCA tipo 2

A SCA tipo 2 é caracterizada por apresentar AC associada a disartria, tremores, hipo/arreflexia profunda dos membros superiores e inferiores (definindo a presença de neuropatia periférica associada), fasciculações de face e membros e movimentos oculares sacádicos lentos (Pulst, 2003; Duenas *et al.*, 2006; Soong, 2007).

Essa SCA tem como principal característica clínica a associação de AC, com atrofia do cerebelo nos exames de neuroimagem, à presença de neuropatia periférica e de movimentos oculares sacádicos lentos. Outras manifestações clínicas são a presença de distonia, coreia, parkinsonismo, mioclonia e demência (Pulst, 2003; Duenas *et al.*, 2006; Schols, 2004; Soong, 2007).

A doença foi descrita originalmente na Índia, por Wadia e Swami, em 1971, e posteriormente foi

bastante estudada em Cuba (Holguín) por Orozco, em 1990 (Wadia, 1971; Orozco, 1990). Saleem *et al.* estudaram, por meio da análise molecular, 42 famílias indianas com SCA e concluíram que a do tipo 2 é a mais frequente, evidenciando, inclusive, a presença de uma mutação fundadora em comum (Saleem, 2000). Basu *et al.*, investigando um série de nove diferentes populações étnicas da Índia, concluíram ser a SCA tipo 2 a forma mais comum (Basu, 2000). Velázquez-Pérez *et al.* avaliaram 125 famílias com SCA em Cuba e concluíram que a do tipo 2 é a forma mais comum (em 120 famílias), com alta prevalência na província de Holguin (70% dos pacientes), principalmente na cidade de Baguanos (com taxa de 129,2 casos por 100.000 habitantes), representando, assim, uma das mais altas taxas de SCA de todo o mundo (Velazquez-Perez, 2001). A SCA tipo 2 também tem sido descrita em outros países, com frequência variável (Schöls, 2004; Soong, 2007).

Neuropatologicamente, a SCA tipo 2 é caracterizada por apresentar atrofia cerebelar, com perda das células de Purkinje e células granulares, perda de neurônios olivares, da substância negra e das células do corno anterior da medula espinal (Schöls, 2004; Soong, 2007).

O locus da SCA2 está localizado no cromossomo 12, na posição 12q 24.13, e já se conhece a mutação genética responsável pela doença; trata-se de uma expansão de trinucleotídeo CAG, com repetições entre 34 e 59. Entretanto, existe relato de caso de SCA2 com início tardio e presença de 33 repetições de CAG, suficientes para causar a doença (Schöls, 2004; Soong, 2007). A SCA2 é caracterizada por apresentar AC associada a disartria, tremores, eu/arreflexia profunda dos membros superiores e inferiores (definindo a presença de neuropatia periférica associada) e fasciculações de face e membros, além da presença de movimentos oculares sacádicos lentos.

A SCA tipo 2 tem como principal característica clínica a associação de AC, com atrofia do cerebelo nos exames de neuroimagem, à presença de neuropatia periférica e movimentos oculares sacádicos lentos. Outras manifestações clínicas são a presença de distonia, coreia, parkinsonismo, mioclonia e demência. Déficits cognitivos têm sido descritos em pacientes com SCA2 com frequência entre 5% e 19% (Bürk, 1999). Neuropatologicamente, a SCA tipo 2 é caracterizada por apresentar atrofia cerebelar, com perda das células de Purkinje e células granulares, perda de neurônios dos núcleos olivares, da substância negra e das células do corno anterior da medula espinal. O locus da SCA tipo 2 está localizado no cromossomo 12, na posição 12q 24.13, e já se conhece a mutação genética responsável pela doença; trata-se de uma expansão de trinucleotídeo CAG, com repetições entre 34 e 59 (Orozco, 1990; Velazquez-Perez, 2001; Schöls, 2004; Soong, 2007).

SCA tipo 1

A SCA tipo 1 costuma ter início após os 20 anos de idade, manifestando-se com desequilíbrio de marcha, com ataxia (mais importante da marcha que dos membros), disartria, nistagmo, hiper-reflexia profunda e, por vezes, oftalmoparesia. A anormalidade do movimento ocular mais comum na SCA tipo 1 é a alteração da amplitude dos movimentos sacádicos, que é significativamente aumentado, provocando um hipermetria. Pode eventualmente associar-se a movimentos sacádicos lentos dos olhos, paralisia bulbar, distonia, coreia e disfunção cognitiva (Klockgether, 2000a,b; Schöls, 2004; Duenas, 2006; Soong, 2007).

Do ponto de vista anatomopatológico, os sistemas mais comprometidos são cerebelo (perda das células de Purkinje e do núcleo denteado), ponte, pedúnculo cerebelar médio e olivas. A doença foi mapeada no cromossomo 6 (6p 22.3), aliás, o primeiro locus de ataxia mapeado no mundo, e a mutação genética definida como uma expansão instável de uma sequência de CAG repetida (geralmente entre 41-81 repetições). Os números de CAG repetidos correlacionam-se com a idade de início do quadro, bem como com a duração da doença. Em alguns casos, tem-se encontrado uma correlação entre o padrão de transmissão (por exemplo, transmissão paterna) e um aumento maior do

número de CAG repetidos, bem como com o fenômeno de antecipação da doença. Esta forma de SCA corresponde à entidade descrita previamente por Schut e Haymaker em 1951 ([Soong, 2007](#)).

A SCA tipo 1 tem sido detectada em diferentes séries de pacientes com SCA com uma frequência variável de 4% a 19% dos casos. Entretanto, em algumas séries já publicadas, é a forma de SCA mais encontrada (até 50% dos casos), como, por exemplo, em algumas regiões da Itália e do Japão ([Klockgether, 2000 a,b](#); [Schöls, 2004](#); [Duenas, 2006](#); [Soong, 2007](#)).

SCA tipo 6

Clinicamente, esta forma de SCA caracteriza-se por apresentar AC “pura”, podendo estar associados disartria, nistagmo, disfagia e mesmo perda de sensibilidade profunda e distonia. Muitos pacientes apresentam episódios vertiginosos intensos, precedendo o início da ataxia; e em outros casos, paralelamente ao quadro de AC lentamente progressivo, existem episódios de ataxia intermitentes (que correspondem à ataxia episódica tipo 2) ([Schöls, 2004](#); [Soong, 2007](#)).

De forma geral, a SCA apresenta evolução lentamente progressiva, com início do quadro clínico em torno dos 50 anos de idade. Os estudos de neuroimagem revelam atrofia cerebelar, e o exame anatomopatológico demonstra perda das células de Purkinje do córtex cerebelar e também gliose do complexo olivar inferior. Ishikawa *et al.* descreveram a presença de agregados de poliglutamina nas células de Purkinje, em nível nuclear e citoplasmático, em pacientes com SCA tipo 6. Do ponto de vista da genética molecular, esta SCA caracteriza-se pela presença de uma expansão de um CAG repetido (entre 21 e 31) no gene responsável pelo canal de cálcio, voltagem dependente, denominado alfa 1^A (CACNA1A4), que foi mapeado no cromossomo 19p13.13 ([Schöls, 2004](#); [Soong, 2007](#)).

A SCA tipo 6 representa 10% a 30 % de todas as SCAs, o que indica em várias séries, como no Japão, a segunda forma de SCA mais comum. Entretanto, em algumas regiões específicas do Japão, como o distrito de Kinki, a SCA tipo 6 é a forma mais encontrada. Do ponto de vista clínico, é importante ressaltar que a mutação da SCA é alélica com a SCA episódica ou esporádica tipo 2 e da enxaqueca hemiplégica ([Jen, 2003](#); [Soong, 2007](#); [Teive, 2008](#)).

SCA TIPOS RAROS

SCA tipo 8

Trata-se de uma nova forma de SCA caracterizada pela presença de AC “pura”, com evolução lentamente progressiva, podendo estar associados a distúrbio da motilidade ocular e disartria e, mais raramente, espasticidade, tremor e distúrbio cognitivo. Os exames de imagem demonstram a presença de atrofia cerebelar, com relativa preservação do tronco encefálico.

A SCA é uma entidade única entre as diferentes SCAs, pois tem um padrão de herança genética muito complicado. Do ponto de vista da genética molecular, existe uma expansão de CTG (que é extremamente variável), em nível do cromossomo 13, na posição 13q21. Alguns pacientes, mesmo com expansões de CTG nos alelos, nunca desenvolvem a enfermidade, levantando suspeitas sobre o papel patogênico desta expansão, ou seja, a verdadeira relação entre a expansão repetida no gene da SCA tipo 8 e a presença de AC ([SCHÖLS *et al.*, 2004](#); [SOONG](#); [PAULSON, 2007](#)).

A SCA tipo 8 representa uma forma rara de SCAs e tem sido descrito um pequeno número de casos em diferentes países, como Finlândia, Japão, EUA, Itália, Espanha e Escócia ([Soong, 2007](#)).

SCA tipo 12

Esta forma de SCA foi descrita em 1999 por Holmes *et al.* em uma família chamada R, de origem germânica. O quadro clínico inicia-se em geral na quarta década de vida, com tremor de extremidades superiores, e, na evolução, ataxia de marcha, tremor cefálico, dismetria, hiper-reflexia profunda e anormalidades do movimento ocular e mais tardiamente demência. O exame de RM revelou atrofia cerebelar e cortical cerebral (Soong, 2007).

A doença foi definida como decorrente de uma expansão repetida de um trinucleotídeo CAG, na região 5' do gene complexo chamado PPP2R2B (mapeado na região cromossômica 5q32), que codifica uma subunidade de proteína fosfatase PP2A (SOONG; PAULSON, 2007).

Em 2001, Fujigasaki *et al.* publicaram o relato de uma família indiana com SCA tipo 12 e posteriormente Srivastava *et al.* relataram mais cinco famílias indianas com esse tipo de SCA (Fujigasaki, 2001; Srivastava, 2001). Por outro lado, Chofin *et al.* estudaram várias famílias americanas com SCA e não encontraram caso do tipo 12 (Chofin., 2001).

SCA tipo 17

A SCA tipo 17 é uma forma rara de doença neurodegenerativa autossômica dominante causada pela expansão de um triplete CAG repetido, no gene da proteína ligada à estrutura TATA, chamada de gene *TBP* (localizado no cromossomo 6q27), que é um fator iniciador de transcrição. A doença foi descrita pela primeira vez no Japão, por Koide *et al.*, em uma paciente do sexo feminino de 14 anos de idade, que iniciou o quadro clínico aos 6 anos, com ataxia de marcha e posteriormente apresentou deterioração intelectual. Parkinsonismo também pode aparecer na evolução da enfermidade, bem como hiperreflexia profunda.

Na atualidade, têm sido descritos vários casos comprovados de SCA tipo 17 com diferentes apresentações clínicas, em particular com um fenótipo sugestivo de doença de Huntington. A SCA tipo 17 é uma forma rara de doença neurodegenerativa autossômica dominante causada pela expansão de um triplete CAG repetido, que codifica uma poliglutamina (Schöls, 2004; Soong, 2007). A doença foi descrita pela primeira vez no Japão, por Koide *et al.*, em uma paciente do sexo feminino de 14 anos de idade, que iniciou o quadro clínico aos 6 anos, com ataxia de marcha e posteriormente apresentou deterioração intelectual. Parkinsonismo também pode aparecer na evolução da enfermidade, bem como hiper-reflexia profunda (Koide, 1999).

A SCA tipo 17 está relacionada com uma expansão de CAG repetido no gene da proteína ligada à estrutura TATA, chamada de gene *TBP* (localizado no cromossomo 6q27), que é um fator iniciador de transcrição (Soong, 2007).

Atualmente, têm sido descritos vários casos comprovados de SCA tipo 17 com diferentes apresentações clínicas, demonstrando um fenótipo tipo doença de Huntington (Toyoshima, 2004) e com distonia focal em associação a AC e demência (Hagenah, 2004).

SCA TIPOS MUITO RAROS

Os tipos de SCA definidos como 4, 5, 11, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29 e 30 representam formas muito raras e foram diagnosticados em um pequeno grupo de casos, em diferentes partes do mundo, por vezes com relato de casos de famílias isoladas.

A forma de ADCA conhecida como ADRPL é uma enfermidade com grande variabilidade fenotípica, descrita inicialmente, com considerável prevalência, em japoneses e recentemente em afroamericanos (síndrome de Haw River) e europeus (Evidente, 2000; Klockgether, 1998; Perlman, 2003; Schöls, 2004; Soong, 2007).

A doença apresenta quadro de AC associada a três diferentes formas clínicas: I. epilepsia mioclônica,

com demência; II. coreoatetose, com demência (simulando a doença de Huntington); e III. com quadros de psicose, parkinsonismo e sinais piramidais. A mutação encontrada na ADRPL está localizada no cromossomo 12 (12p13.31) e representa uma expansão instável de CAG (com repetições entre 49-79), que codifica poliglutamina (SOONG; PAULSON, 2007).

Recentemente foi descrita a SCA tipo 31 no Japão. Trata-se de uma forma de SCA de início tardio, particularmente em idosos, com fenótipo de AC “pura”. A SCA tipo 32 foi descrita por autores chineses em 2010 e é caracterizada pela presença de AC associada à azospermia (TEIVE, dados ainda não publicados).

SCA: AVALIAÇÃO CLÍNICA

As SCAs apresentam grande heterogeneidade genotípica e fenotípica. Esta última implica que o mesmo genótipo pode determinar vários fenótipos diferentes, enquanto a genotípica determina que o mesmo fenótipo pode ser decorrente de vários genótipos (Durr, 2000; Klockgether, 2000 a,b; Margolis, 2002; Perlman, 2003; Schöls, 2004; Soong, 2007; Klockgether, 2007).

O número expressivo de tipos de SCA faz que seu diagnóstico clínico represente uma árdua tarefa para o neurologista clínico. Lopes-Cendes *et al.* publicaram, em 1996, um interessante artigo sobre os limites da avaliação clínica no diagnóstico correto da DMJ. Os autores concluíram que, embora a maioria dos pacientes com SCA apresente características clínicas em comum, a ocorrência de no mínimo dois diferentes sinais (p. ex.: retração palpebral, distonia, fasciculações faciolinguais) pode ajudar a fazer o possível diagnóstico clínico da DMJ (Lopes-Cendes, 1997).

Diversos autores têm sugerido uma análise minuciosa dos distúrbios do movimento ocular como um marcador semiológico das principais SCAs (tipos 1, 2, 3 e 6). As principais anormalidades, como alterações da amplitude e da velocidade do movimento sacádico, presença de nistagmo evocado pela miradas ocular e distúrbios do reflexo vestibulocular, poderiam ser mais frequentes em determinados tipos de SCA. Os movimentos sacádicos lentos, por exemplo, ocorreriam mais na SCA tipo 2; a presença de nistagmo evocado pela mirada ocular seria mais prevalente na SCA tipo 3, bem como a disfunção do reflexo vestibulocular; e na SCA tipo 1 haveria mais comumente hipermetria ocular (Perlman, 2003; Schöls, 2004; Soong, 2007).

Garcia Ruiz *et al.* e Schöls *et al.* avaliaram a presença de transtornos do movimento ou sinais extrapiramidais em pacientes com ataxias hereditárias e concluíram que os transtornos mais comuns foram a presença de parkinsonismo, distonia e tremor postural, particularmente mais prevalentes nas formas de SCA tipos 3 e 2 (Garcia-Ruiz, 2002; Schöls, 2004).

Schelhaas *et al.* publicaram, em 2000, um interessante estudo sobre as semelhanças e diferenças fenotípicas e genotípicas e a patogênese de diferentes SCAs. Os autores enfatizaram a sobreposição de fenótipos entre as várias formas de SCA, bem como a alta variabilidade de cada subtipo, e definiram que o diagnóstico deva ser feito pela análise genotípica. Entretanto, sugerem um algoritmo clínico para a investigação das diversas SCAs, levando em consideração diferentes sinais e sintomas-chaves, como degeneração de retina, distúrbios do movimento ocular e presença de sinais piramidais (Schelhaas, 2000).

Pelo exposto anteriormente, tem-se uma clara noção de todas as dificuldades que são encontradas frequentemente na prática clínica neurológica diária quando da avaliação de pacientes com SCA, pois existe grande heterogeneidade genotípica, com 30 *loci* conhecidos e 16 genes já descobertos, associada também a uma enorme heterogeneidade fenotípica (como, por exemplo, ocorre na DMJ). Desta forma, faz-se mister analisar a frequência, bem como as correlações fenotípica e genotípica, entre as diferentes formas de SCA em nosso meio.

A valorização de diferentes sinais neurológicos em pacientes com SCA poderia auxiliar na avaliação

clínica destes pacientes, utilizando-se, desta forma, um algoritmo com dados clínicos, que serviria como um instrumento de triagem para a solicitação dos testes de genética molecular para a obtenção do diagnóstico definitivo.

ATAXIAS EPISÓDICAS

As ataxias episódicas hereditárias (AE) são caracterizadas por episódios recorrentes de ataxia e vertigem, associados à ataxia progressiva (Jen, 2003). Na atualidade, existem sete tipos de AE e os mais comuns são AE tipos 1 e 2. As mutações genéticas codificam proteínas de membranas, incluindo canais iônicos e transportadores (Jen, 2003).

A AE1 é uma canalopatia causada por mutações no canal de potássio (gene *KCNA1*), localizado no cromossomo 12 q13, e é clinicamente caracterizada por episódios de ataxia (com duração de segundos ou minutos), desencadeados por atividade física e estresse, com mioquimia interictal, com início na infância.

A AE2 é causada por mutações no gene *CACNA1A*, localizado no cromossomo 19p13, e é alélica com a SCA tipo 6 e a migrânea hemiplégica familiar. Ela é caracterizada por ataques de ataxia (com duração de horas ou dias), com nistagmo interictal, com início na infância ou na adolescência (Jen, 2003).

ATAXIAS LIGADAS AO X

SCAs ligadas ao X correspondem a um grupo muito raro de ataxias causadas por mutações genéticas recessivas, ligadas ao cromossomo X. Na atualidade, a forma mais importante é a síndrome de ataxia/tremor/ligada ao X frágil (FXTAS) descrita por Hagerman em 2004. Esta síndrome ocorre predominantemente em homens, acima de 50 anos de idade, e é caracterizada pela presença de tremor intencional, AC, demência, parkinsonismo e disfunção autonômica. O exame de RM do encéfalo demonstra a presença de um hipersinal em T2 no nível do pedúnculo cerebelar médio na maioria dos pacientes (Hagerman, 2004).

A FXTAS é causada por expansões (entre 50-200 repetições) do trinucleotídeo CGG, no nível do gene *fragile X mental retardation* (FMR1), que é o mesmo gene que causa a síndrome do X frágil, causa mais comum de retardo mental de origem hereditária (com mutação completa, com mais de 200 repetições do CGG) (Hagerman, 2004; Berry-Kravis, 2007).

ATAXIAS MITOCONDRIAIS

Doenças mitocondriais são decorrentes de mutações do DNA mitocondrial, e a ataxia, que é uma combinação de ataxia cerebelar e sensitiva, é uma das apresentações clínicas mais comuns. As heredoataxias herdadas maternalmente são decorrentes da presença de mutações do tipo ponto em genes codificadores do ARN e das subunidades das cadeias respiratórias ou decorrentes de deleções/duplicações do DNA mitocondrial (Finsterer 2009).

Existem vários tipos de ataxias mitocondriais, incluindo myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF), neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP), KSS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS), infatle onset spinocerebellar ataxia (IOSCA), além da síndrome de ataxia recessiva mitocondrial (MIRAS) (Finsterer, 2009; Hakonen, 2008).

A MIRAS é causada por uma mutação da polimerisa gama (POLG) do DNA mitocondrial (Hakonen 2008).

ATAXIAS ESPORÁDICAS

As ataxias esporádicas com início na vida adulta representam um grupo desafiador de ataxias adquiridas ou secundárias, AHs (com mutações em um único gene) e ataxias degenerativas idiopáticas.

ATAXIAS ADQUIRIDAS OU SECUNDÁRIAS

No grupo de ACs adquiridas ou secundárias, deve-se ressaltar que os exames de neuroimagem, em particular a RM, são de importância capital na definição de lesões focais do cerebelo e conexões, incluindo etiologias de natureza tumoral, desmielinizantes e doenças vasculares.

Diferentes drogas, como álcool (degeneração cerebelar alcoólica) e quimioterápicos (como fluorcitosina, aracetina, fenitoína, mercúrio, chumbo, tálio, lítio, solventes mistos e tolueno), além de diversas doenças infecciosas (como ataxia pelo HIV, vírus da caxumba, vírus da mononucleose infecciosa, sífilis, doença de Whipple) e distúrbios endócrinos (hipotireoidismo) são causas conhecidas de AC secundária ([Klockgether, 2007](#)).

A encefalopatia responsiva a corticosteroide associada a tireoidite autoimune (SREAT) ou encefalopatia de Hashimoto é uma enfermidade definida pela presença de AC, tremor e mioclonia, associada à disfunção cognitiva, e com a presença de títulos elevados de anticorpos séricos do tipo tireoperoxidase. Em geral, existe uma boa resposta ao tratamento com corticosteroides ([Klockgether, 2007](#)).

Ataxias podem ser secundárias também à deficiência de vitaminas, como as que ocorrem na deficiência de vitamina B1 (encefalopatia de Wernicke), de vitamina E (decorrentes de distúrbios intestinais, hepáticos e pancreáticos) e de vitamina B12 ([Klockgether, 2007](#)).

A síndrome de Miller Fisher, uma variante da síndrome de Guillain-Barré, é caracterizada pela presença da tríade ataxia, arreflexia e oftalmoplegia e deve ser considerada uma das causas de AC secundária ([Klockgether, 2007](#)).

A degeneração cerebelar paraneoplásica (DCP) é uma disfunção cerebelar imunomediada, associada à presença de câncer, particularmente do pulmão (de pequenas células), da mama, do ovário e com linfoma de Hodgkin. Na DCP, existem vários tipos de autoanticorpos direcionados contra antígenos neuronais e os mais comuns são: anti-Yo (PCA-1), associado a câncer de mama e ginecológico, anti-Hu (ANNA-1), relacionado com câncer do pulmão, e anti-Tr (linfoma de Hodgkin), entre outros ([Klockgether, 2007](#)).

A AC também pode estar associada a outras síndromes autoimunes, relacionadas com a presença de anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), originalmente descrita em pacientes com a síndrome da pessoa rígida. A ataxia anti-GAD é mais comum em mulheres e pode estar associada a presença de diabetes melito insulina-dependente e doenças da tireoide. A ataxia anti-GAD pode ser tratada com o uso de imunoglobulina endovenosa e corticosteroides ([Klockgether, 2007](#)).

A ataxia relacionada com glúten (AG) é uma enfermidade imunomediada decorrente da ingestão de glúten em alguns pacientes geneticamente susceptíveis ([Hadjivassiliou, 2010](#)). É caracterizada por ataxia de marcha progressiva, com nistagmo nas miradas horizontais e verticais, associado a sinais de neuropatia periférica, com início na idade adulta. Sintomas gastrointestinais (diarreia) são manifestações muito raras. O anticorpo antigliadina é positivo em 100% dos pacientes e o tratamento com dieta sem glúten pode melhorar o quadro de ataxia ([Hadjivassiliou, 2010](#)). Entretanto, na atualidade, a relação entre AC e a presença de anticorpos antigliadina é controversa e vários estudos não têm confirmado esta associação ([Abele, 2002](#)).

A AC pode ser também manifestação de encefalopatias espongiformes transmissíveis, as chamadas

doenças priônicas, que incluem as enfermidades de Creutzfeldt-Jakob (esporádica ou hereditária), Gerstmann-Sträussler-Scheinker (familiar), insônia familiar fatal e a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob ([Klockgether, 2000](#)).

ATAXIAS HEREDITÁRIAS

As ataxias espinocerebelares, autossômicas recessivas, ligadas ao X e mitocondriais podem também apresentar-se como ataxia de início no adulto esporádica. De modo geral, as formas de ataxia de início em adulto esporádica mais comumente encontradas são AF e SCA tipo 6.

ATAXIAS DEGENERATIVAS NÃO GENÉTICAS

A degeneração cerebelar idiopática compreende um grupo de enfermidades de etiologia desconhecida, em que se pode incluir a atrofia de múltiplos sistemas (o subtipo chamado C), que pertence ao grupo de parkinsonismos atípicos, e a enfermidade definida como ILOCA, que foi descrita originalmente por Harding e é conhecida como ataxia cerebelar esporádica de início no adulto (SAOA) ([Harding, 1984](#)).

A etiologia da SAOA foi estudada em 112 pacientes, na Alemanha, e os autores confirmaram, na evolução, o diagnóstico de atrofia de múltiplos sistemas (AMS) em 29%; AF e SCA (tipos 1, 3 e 6) foram encontradas em 4% e 9%, respectivamente. Em 58% dos pacientes, o diagnóstico final foi o de SAOA ([Abele, 2002](#)).

No Japão, um estudo epidemiológico com base na população sobre ataxias esporádicas foi realizado, e os autores encontraram que as ataxias esporádicas representaram 67,2% do total de SCA, com a atrofia olivopontocerebelar sendo a forma mais comum de ataxia esporádica (64,7%) ([Tsuji, 2008](#)).

No Brasil, um estudo com 15 anos de *follow-up* com 55 pacientes com SAOA demonstrou que o diagnóstico nosológico foi estabelecido em 36,36 % (pacientes com MSA, SCAs, AF, ataxias adquiridas, particularmente infecções cerebelares e ataxias autoimunes idiopáticas). A maioria dos casos (63,64%) teve o diagnóstico de SAOA (TEIVE, dados ainda não publicados).

ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS

A AMS é uma doença neurodegenerativa esporádica, progressiva, caracterizada pela presença de parkinsonismo, AC e disfunção autonômica ([Stefanova et al., 2009](#)). Não existe uma etiologia conhecida, e neuropatologicamente a AMS é uma sinucleinopatia, com a presença de corpos de inclusões citoplasmáticas gliais filamentosos argirofílicos (GCIs).

De forma geral, a história natural indica a predominância de sinais parkinsonianos (definida como AMS-P), porém a AC representa um terço dos pacientes (definida como AMS-C). De outra forma, no Japão, ocorre um predomínio da forma de AMS-C (83,8%) ([Stefanova, 2009](#); [Yabe et al., 2006](#)).

ATAXIA CEREBELAR ESPORÁDICA DE INÍCIO EM ADULTO

A SAOA é uma doença neurodegenerativa idiopática, previamente definida como degeneração olivocerebelar ou degeneração olivocerebelar pura de Marie, Foix e Alajouanine ([Fox, 2003](#); [Klockgether, 2007](#)). Nesta enfermidade, ocorre AC progressiva de forma lenta, com início habitualmente após os 50 anos de idade. De forma geral, a SAOA é uma AC pura, entretanto, podem ser encontrados alguns sinais não cerebelares, como coreia, sinais piramidais e déficit sensitivo. O diagnóstico de SAOA é feito com a exclusão de ataxias cerebelares adquiridas ou secundárias e genéticas e com a AMS.

Não existe tratamento definido para a SAOA. (Fox, 2003).

REFERÊNCIAS

Abele, M, Burk, K, Schöls, L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*. 2002; 125:961–968.

Albin, RL. Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16:507–514.

Barbot, C, Coutinho, P, Chorão, R, Ferreira, C, Barros, J, Fineza, I, et al. Recessive ataxia with ocular apraxia: review of 22 Portuguese patients. *Arch Neurol*. 2001; 58:201–205.

Basu, P, Chattopadhyay, B, Gangopadhaya, PK. Analysis of CAG repeats in SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 6, SCA 7, and DRPLA loci in spinocerebellar ataxia patients and distribution of CAG repeats at the SCA 1, SCA 2 and SCA 6 loci in nine ethnic populations of eastern India. *Hum Genet*. 2000; 106:597–604.

Berry-Kravis, E, Abrams, L, Coffey, SM, et al. FragileX-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord*. 2007; 22:2018–2030.

Burck, U, Goebel, HH, Kuhlendahl, HD, Meier, C, Goebel, KM. Neuromyopathy and vitamin E deficiency in man. *Neuropediatrics*. 1981; 12:267–278.

Bürk, K, Blobas, C, Bösch, S. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain*. 1999; 122:769–777.

Campuzano, V, Montermini, L, Moltò, MD, Pianese, L, Cossée, M, Cavalcanti, F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996; 271:1423–1427.

Cassa, E Ataxia cerebelar autossômica dominante no Brasil: análise de 270 anos de história e genealogia, incluindo a caracterização molecular de uma grande família com doença de Machado-Joseph. [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: USP-RP, 1996.

Cavalier, L, Ouahchi, K, Kayden, HJ, Di Donato, S, Reutenauer, L, Mandel, JL, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet*. 1998; 62:301–310.

Chofin, JA, Sobrido, MJ, Perlman, S, Pulst, SM, Geschwind, DH. The SCA12 mutations as a rare cause of spinocerebellar ataxia. *Arch Neurol*. 2001; 58:1833–1835.

Cossée, M, Dürr, A, Schmitt, M, Dahl, N, Troiullas, P, Allison, P, et al. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol*. 1999; 45:200–206.

Cossée, M, Puccio, H, Gansmuller, A, Koutnikova, H, Dierich, A, LeMeur, M, et al. Inactivation of the Friedreich ataxia mouse gene leads to early embryonic lethality without iron accumulation. *Hum Mol Genet*. 2000; 9:1219–1226.

Coutinho, P, Andrade, C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azorean islands: a new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord

motor functions. *Neurology*. 1978; 28:703–709.

Coutinho, P Doença de Machado-Joseph. Tentativa de definição. [Tese de Doutorado]. Porto, Portugal: Universidade do Porto, 1992.

Criscuolo, C, Chessa, L, Di Giandomenico, S, Mancini, P, Saccà, F, Grieco, GS, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical, pathologic, and genetic study. *Neurology*. 2006; 66:1207–1210.

David, G, Giunti, P, Abbas, N, The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA7 locus. *Ann J Hum Genet* 1996; 59:1328–1336

Di Donato, S, Gellera, C, Mariotti, C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias II. Autosomal recessive ataxias. *Neurol Sci*. 2001; 22:219–228.

Duenas, AM, Goold, R, Giunti, P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain*. 2006; 129:1357–1370.

Durr, A, Brice, A. Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Current Opinion in Neurology*. 2000; 13:407–413.

Dürr, A, Cossée, M, Agid, Y, Campuzano, V, Mignard, C, Penet, C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*. 1996; 335:116975.

Erichsen, AK, Koht, J, Stray-Pedersen, A, Abdelnoor, M, Tallaksen, ME. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in Southeast Norway: a population-based study. *Brain*. 2009; 132:1577–1588.

Evidente, VGH, Gwinn-Hardy, KA, Caviness, JN, Gilman, S. Hereditary ataxias. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75:475–490.

Filla, A, De Michele, G, Cavalcanti, F, Pianese, L, Monticelli, A, Campanella, G, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet*. 1996; 59:554–560.

Finsterer, J. Mitochondrial ataxias. *Can J Neurol Sci*. 2009; 36:543–553.

Fox, SH, Nieves, A, Bergeron, C, Lang, AE. Pure cerebello-olivary degeneration of Marie, Foix, and Alajouanine presenting with progressive cerebellar ataxia, cognitive decline, and chorea. *Mov Disord*. 2003; 18:1550–1554.

Fujigasaki, H, Tardieu, S, Camuzat, A. Spinocerebellar ataxia type 10 in the French population. *Ann Neurol*. 2002; 51:408–409.

Fujigasaki, H, Verma, IC, Camuzat, A. SCA 12 is a rare locus for autosomal dominant cerebellar ataxia: a study of an Indian family. *Ann Neurol*. 2001; 49:117–121.

Garcia Ruiz, PJ, Mayo, D, Hernandez, J. Movement disorders in hereditary ataxias. *J Neurol Sci*. 2002; 202:59–64.

Gasser, T, Bressman, S, Durr, A, Higgins, J, Klockgether, T, Myers, RH. State of the art review: molecular diagnosis of inherited movement disorders. Movement Disorders Society task force on molecular diagnosis. *Mov Disord*. 2003; 18:3–18.

Gellera, C, Pareyson, D, Castellotti, B, Mazzucchelli, F, Zappacosta, B, Pandolfo, M, et al. Very late onset Friedreich's ataxia without cardiomyopathy is associated with limited GAA expansion in the X25 gene. *Neurology*. 1997; 49:1153–1155.

Hadjivassiliou, M, Sanders, DS, Grünewald, RA, et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010; 9:318–330.

Haerer, AF. DeJong's. The neurologic examination, 5th ed., Philadelphia, USA: J.B. Lippincott Company; 1992:393–401.

Hagenah, JM, Zuhlke, C, Hellenbroich, Y. Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar type 17. *Mov Disord*. 2004; 19:217–220.

Hagerman, PJ, Hagerman, RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Ment Retard Disabil Res Rev*. 2004; 10:25–30.

Hakonen, AH, Goffart, S, Marjavaara, S, et al. Infantile-onset spinocerebellar ataxia and mitochondrial recessive ataxia syndrome are associated with neuronal complex I defect and mtDNA depletion. *Hum Mol Genet*. 2008; 17:3822–3835.

Harding, AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983; 1:1151–1155.

Harding, AE. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: a clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981; 44:503–508.

Harding, AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1984.

Jabado, N, Concannon, P, Gatti, RA. Ataxia telangiectasia. In: Klockgether T, ed. *Handbook of ataxias*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000:164–190.

Jardim, LB, Pereira, ML, Silveira, I, Ferro, A, Sequeiros, J, Giugliani, R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease. Relation with disease duration, subtypes, and (CAG)_n. *Arch Neurol*. 2001; 58:899–904.

Jardim, LB, Silveira, I, Pereira, ML. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil – 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA 7, SCA 8, or unidentified disease-causing mutations. *J Neurol*. 2001; 248:870–876.

Jen, JC, Baloh, RW. Episodic and intermittent ataxias. In: Pulst SM, ed. *Genetics of movement disorders*. Amsterdam: Academic Press; 2003:205–212.

Klockgether, T, Lüdtke, R, Kramer, B. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study of 466 patients. *Brain*. 1998; 121:589–600.

Klockgether, T, Wullner, U, Spauschus, A, Evert, B. The molecular biology of the autosomal-dominant

cerebellar ataxias. *Mov Disord*. 2000; 15:604–612.

Klockgether, T. Acquired cerebellar ataxias and differential diagnosis. In: Brice A, Pulst SM, eds. *Spinocerebellar degenerations. The ataxias and spastic paraplegias*. Philadelphia, USA: Butterworth Heinemann Elsevier; 2007:61–77.

Klockgether, T. Recent advances in degenerative ataxias. *Current Opinion in Neurology*. 2000; 13:451–455.

Kohlschütter, A. Abetalipoproteinemia. In: Klockgether T, ed. *Handbook of ataxia disorders*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000:205–221.

Koide, R, Ikeuchi, T, Onodera, O. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentarubralpallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet*. 1994; 6:9–13.

Koide, R, Kobayashi, S, Shimohata, H, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet*. 1999; 8:2047–2053.

Le Ber, I, Moreira, MC, Rivaud-Pechoux, S, Chamayou, C, Ochsner, F, Kuntzer, T, et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain*. 2003; 126:2761–2772.

Lima, L, Coutinho, P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-azorean Portuguese family. *Neurology*. 1980; 30:319–322.

Lopes-Cendes, I, Silveira, I, Maciel, P. Limits of clinical assessment in the accurate diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*. 1996; 53:1168–1174.

Lopes-Cendes, I, Teive, HAG, Calcagnotto, ME. Frequency of the different mutations causing spinocerebellar ataxia (SCA 1, SCA 2, SCA 3/MJD and DRPLA) in a large group of Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997; 55:519–529.

Margolis, RL. The spinocerebellar ataxias: order emerges from chaos. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002; 2:447–456.

Mariotti, C, Gellera, C, Rimoldi, M, Mineri, R, Uziel, G, Zorzi, G, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in TTPA gene in Italian families. *Neurol Sci*. 2004; 25:130–137.

Marsden, CD, Thompson, P. Toward a nosology of gait disorders: descriptive classification. In: Masdeau JC, Sudarsky L, Wolfson L, eds. *Gait disorders of aging. Falls and therapeutic strategies*. Philadelphia, USA: Lippincot-Raven; 1997:135–146.

Marzouki, N, Benomar, A, Yahyaoui, M, Birouk, N, Elouazzani, M, Chkili, T, et al. Vitamin E deficiency ataxia with (744del A) mutation on a-TTP gene: genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. *Eur J Med Genet*. 2005; 48:21–28.

Matsuura, T, Achari, M, Khakavi, M, Bachinski, LL, Huda, ZY, Ashizawa, T. Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. *Ann Neurol*. 1999; 45:407–411.

- Matsuura, T, Ashizawa, T. Polymerase chain reaction amplification of expanded ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol*. 2002; 51:271–272.
- Matsuura, T, Ranum, LPW, Volpini, V, Pandolfo, M, Sasaki, H, Tashiro, K, et al. Spinocerebellar ataxia type 10 is rare in populations other than Mexicans. *Neurology*. 2002; 58:983–984.
- Matsuura, T, Yamagata, T, Burgess, DL. Large expansions of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet*. 2000; 26:191–194.
- Monros, E, Molto, MD, Martínez, F, Cañizares, J, Blanca, J, Vilchez, JJ, et al. Phenotype correlation and intergenerational dynamics of the Friedreich ataxia GAA trinucleotide repeat. *Am J Hum Genet*. 1997; 61:101–110.
- Moreira, MC, Barbot, C, Tachi, N, Kozuka, N, Mendonca, P, Barros, J, et al. Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia-oculomotor apraxia to 9p13, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:501–508.
- Moreira, MC, Klur, S, Watanabe, M, Nemeth, AH, Le Ber, I, Moniz, JC, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet*. 2004; 36:225–227.
- Murata, Y, Yamaguchi, S, Kawakami, H. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*. 1998; 55:33–37.
- Orozco, G, Nodarse, Fleites A, Cordovés, Sagaz R, Auburger, G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology*. 1990; 40:1369–1375.
- Palau, F, De Michele, G, Vilchez, JJ, Pandolfo, M, Monròs, E, Cocozza, S, et al. Early-onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendon reflexes maps to the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9q. *Ann Neurol* 1995; 37:359–362
- Pearson, CE, Edamura, KN, Cleary, JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet*. 2005; 6:729–742.
- Perlman, SL. Diagnostic evaluation of ataxic patients. In: Pulst SM, ed. *Genetics of movement disorders*. Amsterdam: Academic Press; 2003:254–272.
- Puccio, H, Koenig, M. Friedreich ataxia: a paradigm for mitochondrial diseases. *Curr Opin Genet Dev*. 2002; 12:272–277.
- Pulst, SM. Inherited ataxias: an introduction. In: Pulst SM, ed. *Genetics of movement disorders*. Orlando: Academic Press; 2003:19–34.
- Raskin, S, Ashizawa, T, Teive, HAG. Reduced penetrance associated with early-onset in a Brazilian family with spinocerebellar ataxia type 10: implications for pathogenesis, molecular genetic diagnosis and genetic counseling. *Arch Neurol*. 2007; 64:591–594.
- Rasmunssen, A, Matsuura, T, Ruano, L, et al. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol*. 2001; 50:234–239.

Rustin, P, Bonnet, D, Rötig, A, Munnich, A, Sidi, D, Mariotti, C, et al. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2004; 62:524–525.

Saleem, Q, Choudhry, S, Mukerji, M. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA 2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet*. 2000; 106:179–187.

Schelhaas, HJ, Ippel, PF, Beemer, FA, Hageman, G. Similarities and differences in the phenotype, genotype and pathogenesis of different spinocerebellar ataxias. *European Journal of Neurology*. 2000; 7:309–314.

Schöls, L, Bauer, P, Schmidt, T, Schulte, T, Riess, O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004; 3:291–304.

Sequeiros, J, Coutinho, P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol*. 1993; 61:139–153.

Sharp, D, Blinderman, L, Combs, KA, Kienzle, B, Ricci, B, Wager-Smith, K, et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature*. 1993; 365:65–69.

Shimazaki, H, Takiyama, Y, Sakoe, K, Ikeguchi, K, Nijima, K, Kaneko, J, et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. *Neurology*. 2002; 59:590–595.

Silveira, I, Lopes-Cendes, I, Kish, S. Frequency of spinocerebellar ataxia type 1, dentatorubropallidoluysian atrophy, and Machado-Joseph disease mutations in a large group of spinocerebellar ataxia patients. *Neurology*. 1996; 46:214–218.

Soong, BW, Paulson, HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20:438–446.

Srivastava, AK, Choudhry, S, Gopinath, MS. Molecular and clinical correlation in five Indian families with spinocerebellar ataxia 12. *Ann Neurol*. 2001; 50:796–800.

Stefanova, N, Bücke, P, Duerr, S, Wenning, G. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol*. 2009; 8:1172–1178.

Subramony, SH, Filla, A. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum? *Neurology*. 2001; 56:287–289.

Swift, M, Heim, RA, Lench, NJ. Genetic aspects of ataxia telangiectasia. *Adv Neurol*. 1991; 61:115–125.

Swift, M, Morrell, D, Cromartie, E, Chamberlin, AR, Skolnick, MH, Bishop, DT. The incidence and gene frequency of ataxia telangiectasia in United States. *Am J Hum Genet*. 1986; 39:573–583.

Teive, HAG, Arruda, WO, Raskin, S, Ashizawa, T, Werneck, LC. The history of spinocerebellar ataxia type 10 in Brazil: travels of a gene. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65:695–698.

Teive, HAG, Munhoz, RP, Raskin, S, Werneck, LC. Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *Arq*

Neuropsychiatr. 2008; 66:691–694.

Teive, HAG, Roa, B, Raskin, S. Clinical phenotype of Brazilian patients with spinocerebellar ataxia 10. *Neurology.* 2004; 63:1509–1512.

Teive, HAG. Spinocerebellar degenerations in Japan. New insights from an epidemiological study. *Neuroepidemiology.* 2009; 32:184–185.

Toyoshima, Y, Yamada, M, Onodera, O. SCA 17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol.* 2004; 55:281–286.

Tranchant, C, Fleury, M, Moreira, MC, Koenig, M, Warter, JM. Phenotypic variability of aprataxin gene mutations. *Neurology.* 2003; 60:868–870.

Tsuji, S, Onodera, O, Goto, Nishizawa, M. Sporadic ataxias in Japan – a population-based epidemiological study. *Cerebellum.* 2008; 7:189–197.

van de Warremburg, BP, Sinke, RJ, Verschuuren-Bemelmans, CC. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology.* 2002; 58:702–708.

Velázquez-Pérez, L, Garcia, R, Santos, FN, Paneque, HM, Medina, HE, Hechavarria, PR. Hereditary ataxias in Cuba. Historical, epidemiological, clinical, electrophysiological and quantitative neurological features. *Rev Neurol.* 2001; 32:71–76.

Verhagen, MM, Abdo, WF, Willemsen, MA, Hogervorst, FB, Smeets, DF, Hiel, JA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology.* 2009; 73:430–437.

Wadia, NH, Swami, RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain.* 1971; 94:359–374.

Watanabe, M, Sugai, Y, Concannon, P, Koenig, M, Schmitt, M, Sato, M, et al. Familial spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy, peripheral neuropathy, and elevated level of serum creatine kinase, gamma-globulin, and alpha-fetoprotein. *Ann Neurol.* 1998; 44:265–269.

Yabe, I, Soma, H, Takei, A, et al. MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci.* 2006; 249:115–121.

Zu, L, Figueroa, KP, Grewal, R, Pulst, SM. Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *Am J Hum Genet.* 1999; 64:594–599.

PARTE 6

Transtornos do Sono

ESBOÇO

Capítulo 42: Fisiologia do Sono

Capítulo 43: O Sono Normal e a Monitoração do Sono

Capítulo 44: Insônia

Capítulo 45: Apneia Obstrutiva do Sono: Fisiopatologia, Diagnóstico e Principais Tratamentos

Capítulo 46: Transtornos do Sono e Doença Cerebrovascular

Capítulo 47: Parassonias do Sono Não REM

Capítulo 48: Parassonias do REM

Capítulo 49: Síndrome das Pernas Inquietas e Transtornos do Movimento Relacionados com o Sono

Capítulo 50: Hipersonias

Capítulo 51: Sono e Demências

Capítulo 52: Transtornos do Ritmo Sono–Vigília

Capítulo 53: Transtornos do Sono na Infância

CAPÍTULO 42

Fisiologia do Sono

Rosa Hasan e Flávio Alóe

O sono é um estado comportamental complexo e um dos grandes mistérios da neurociência moderna. Atualmente atribui-se aos sistemas hipotalâmicos e suas respectivas interações funcionais o controle do ciclo sono-vigília. Descrevemos, a seguir, os elementos principais da neurobiologia do sono normal em seres humanos com base em modelos experimentais.

SONO NORMAL

Sono é um estado comportamental único representado por uma alteração temporária do nível da mobilidade, da motricidade e, principalmente, da consciência. O sono se diferencia do estado de coma e da anestesia profunda devido a sua pronta e total reversibilidade. O sono não é um evento homogêneo e passivo com redução da atividade do sistema nervoso central (SNC), mas sim um conjunto de eventos fisiológicos ímpares com diferentes níveis de atividade do SNC e do sistema nervoso periférico (SNP) ao longo do tempo. Outra característica fundamental do sono é a presença de homeostase com mecanismos de compensação com recuperação do tempo de sono perdido.

ESTÁGIOS DO SONO

Existem dois estados distintos de sono, tomando como base características eletrofisiológicas do eletroencefalograma (EEG), do eletroculograma e do eletromiograma:

- Sono sincronizado ou sono não REM (NREM – *non-rapid-eye-movement*).
- Sono dessincronizado ou sono REM (REM significa *rapid-eye-movement*).

O sono normal é constituído pela alternância dos estágios REM e NREM.

SONO NREM

O sono sincronizado ou sono NREM caracteriza-se por atividade elétrica cerebral síncrona no EEG com elementos gráficos característicos.

O sono NREM é subdividido em três estágios N1, N2, N3. Os estágios N1-N3 representam progressivamente a profundidade do sono, com maior limiar para despertar.

O sono normal inicia-se pelo sono NREM com o estágio N1, que é uma fase transitória e curta, passando, em seguida, para o estágio N2 de sono, quando o EEG começa a apresentar ondas de maior amplitude e menor frequência com fusos de sono e complexos K ([Figura 42.1](#)). O estágio N2 ocupa cerca de 50% da noite de um adulto jovem saudável.

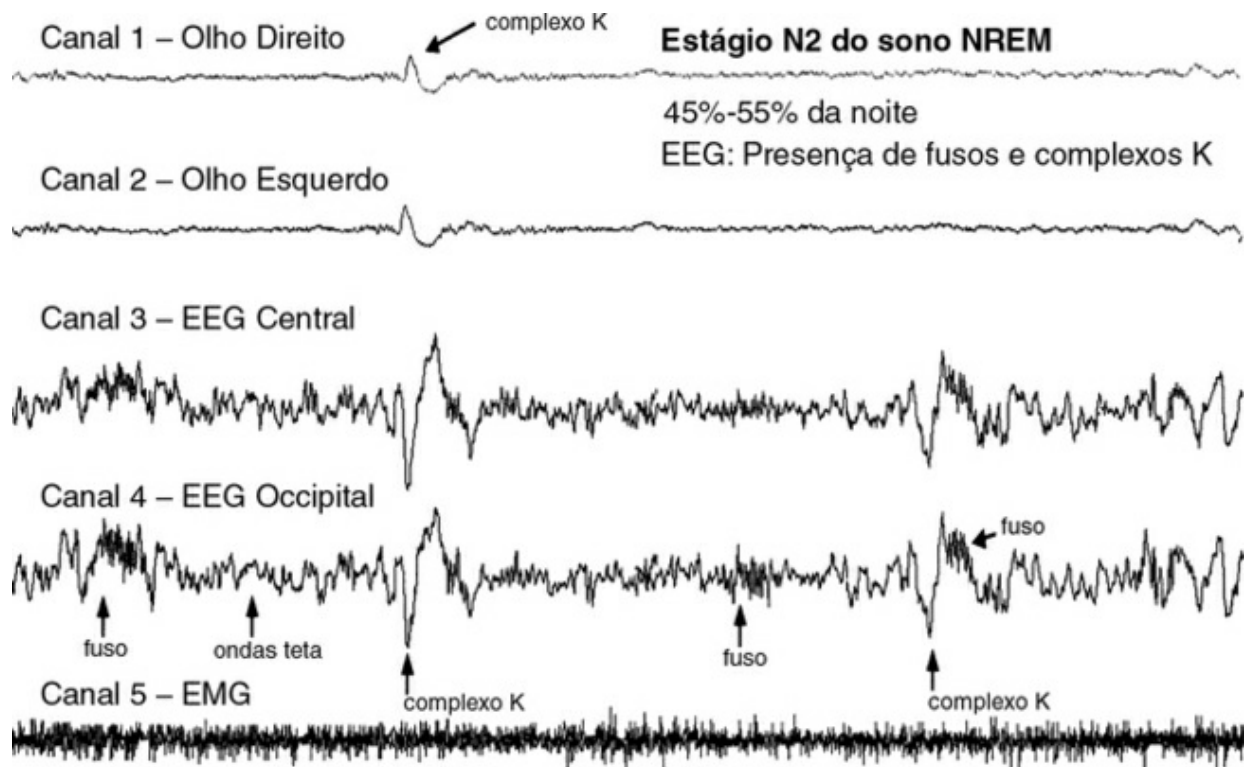


FIGURA 42.1 Estágio N2 do sono NREM.

O estágio N3 é caracterizado pela presença de ondas lentas de grande amplitude (ondas delta) no EEG (Figura 42.2). O estágio N3 é conhecido também como sono profundo ou sono de ondas lentas.

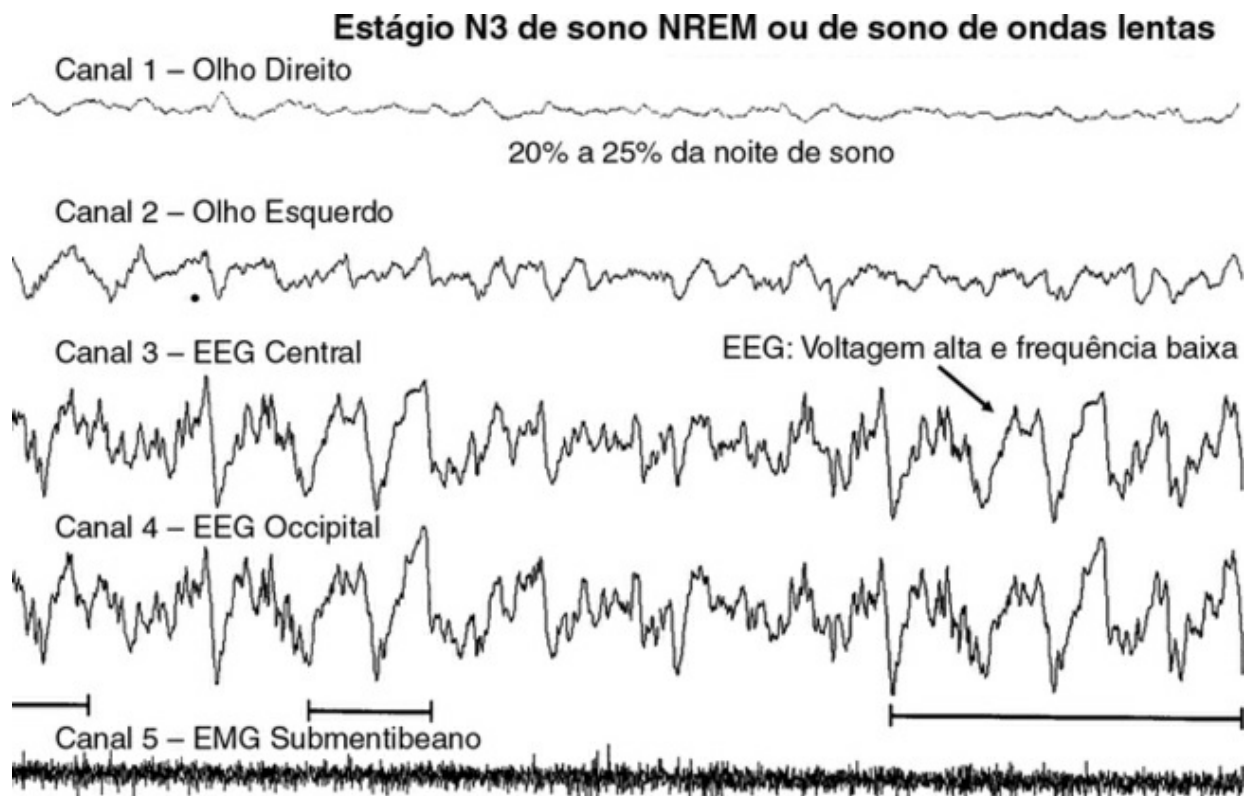


FIGURA 42.2 Estágio N3 de sono NREM ou sono de ondas lentas.

Durante o sono NREM, há importante redução do consumo energético, do metabolismo somático e do metabolismo do SNC, além de redução da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA). Há

também redução do tônus neuromuscular, a atividade mental também atinge o seu mínimo e não há sonhos. Uma definição do sono NREM seria: “um estado de relativa inatividade do cérebro, em um sistema neuromuscular parcialmente inativo”.

SONO REM

O sono REM não é dividido em estágios e caracteriza-se pela dessincronização eletrencefalográfica. (Figura 42.3). A presença de episódios de movimentos oculares rápidos ou *rapid-eye-movement* e o relaxamento muscular com atonia caracterizam esta fase do sono. Há ativação do SNA, com variações de frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, débito cardíaco, fluxo sanguíneo cerebral, além de ereções penianas em homens. Relatos de sonhos indicam atividade mental. Uma definição deste estado seria: “um cérebro ativado em um corpo paralisado”.

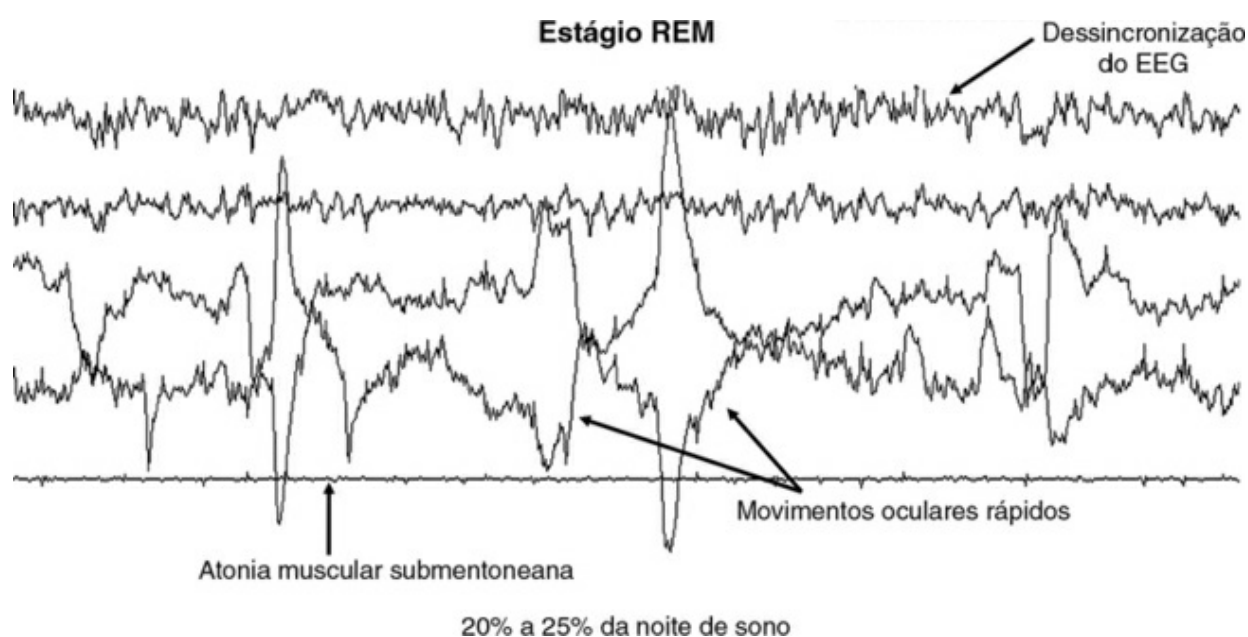


FIGURA 42.3 Sono REM com movimentos oculares rápidos e atonia muscular.

O sono REM ocupa cerca de 25% do tempo total de sono de um adulto jovem saudável. Durante o sono REM, ocorre aumento do metabolismo cerebral regional em regiões cerebrais controladoras do comportamento, em regiões do controle visual (sonhos visuais), mas há marcada desativação metabólica do córtex das regiões relacionadas com funções cognitivas executivas.

CICLO DE SONO

Os estágios de sono se alternam durante a noite, formando os ciclos NREM-REM. A distribuição desses estágios em uma noite normal de 8 horas de sono mostra maior quantidade de sono de ondas lentas na primeira metade da noite, com predomínio de sono REM na segunda metade (Figura 42.4). A latência normal para o início do sono é de menos que 30 minutos, e a latência normal para o início do sono REM é 70 a 120 minutos após o início do sono.

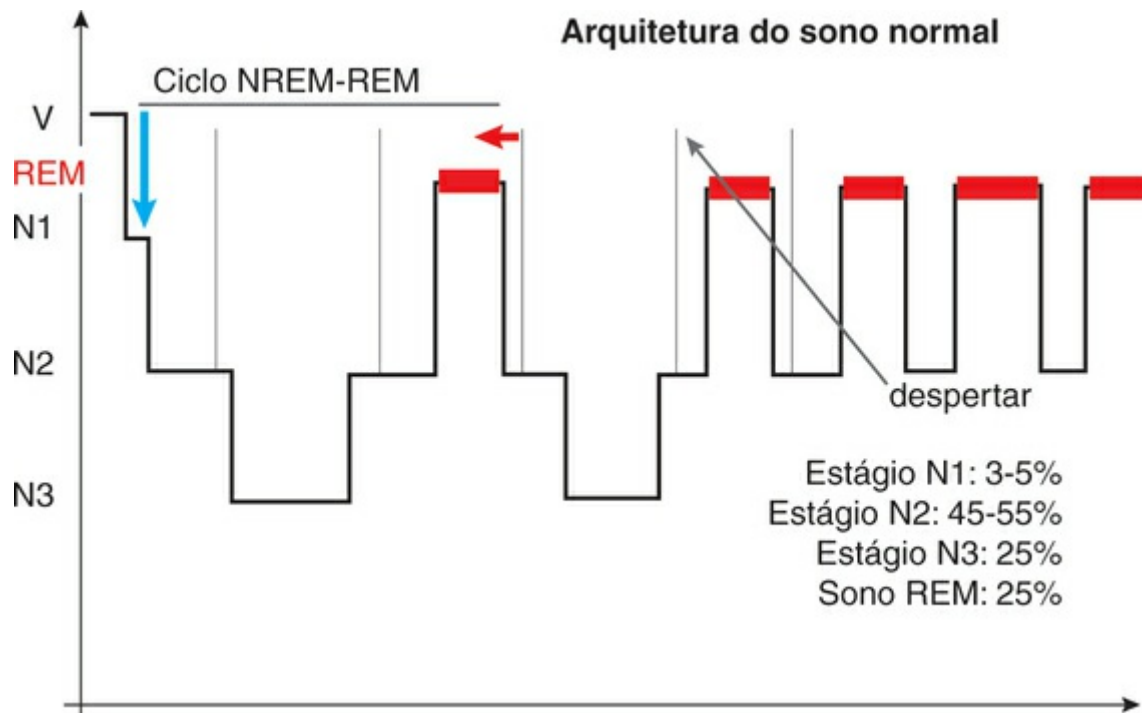


FIGURA 42.4 Hipnograma de um adulto jovem sadio com as porcentagens de cada estágio do sono NREM e do sono REM.

FUNÇÕES DO SONO

Qual é a real função do sono na espécie humana e nos mamíferos? Não existe uma resposta única. Há indícios de que o sono exerce as funções de economia de energia e reversão das alterações metabólicas no SNC, além de secreção de hormônios somáticos. Estudos em animais demonstram que a privação total de sono determina a morte em ratos mais rapidamente do que a privação calórica.

Existem diversas hipóteses a respeito da função do sono REM; as teorias mais aceitas são aprendizado de tarefas de procedimento, consolidação de memória, síntese de novas informações e organização de informações em redes de associações. Apesar da existência de evidências para algumas dessas teorias, não há uma hipótese única que as unifique.

O sono apresenta papel importante na plasticidade neuronal, na consolidação da memória episódica e do aprendizado.

MECANISMOS DO CICLO SONO-VIGÍLIA

Regiões anatômicas responsáveis pela vigília

A vigília é o resultado da ação conjunta da formação reticular ascendente (neurônios glutamatérgicos) em associação com núcleos aminérgicos (serotonina, noradrenalina, histamina e dopamina) e colinérgicos localizados na ponte, bulbo e no prosencéfalo basal e, principalmente, dos núcleos hipotalâmicos lateral e posterior – hipocretinas e histamina, respectivamente – (Figuras 42.5 e 42.6).

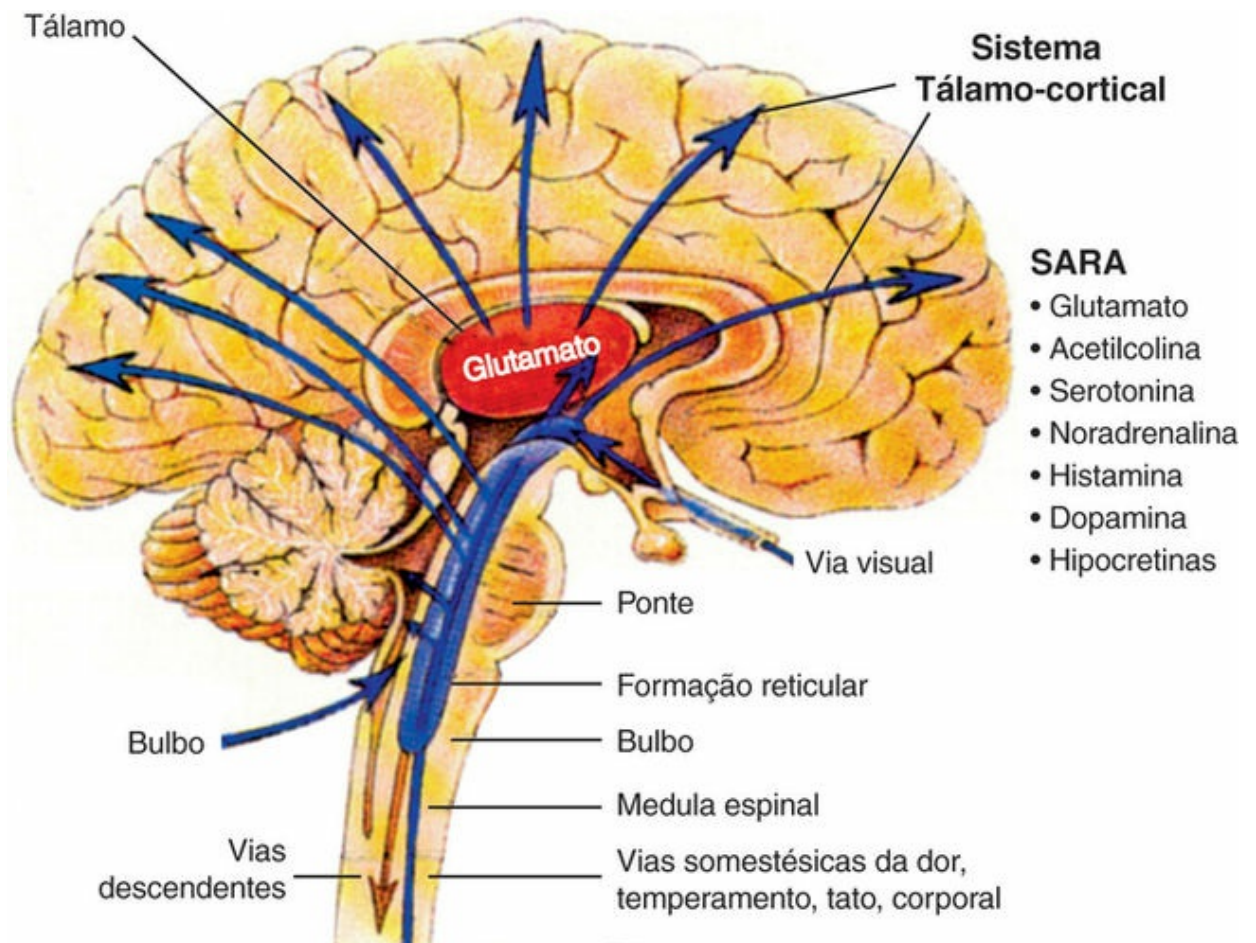


FIGURA 42.5 Formação reticular e sistema reticular ascendente – SARA.

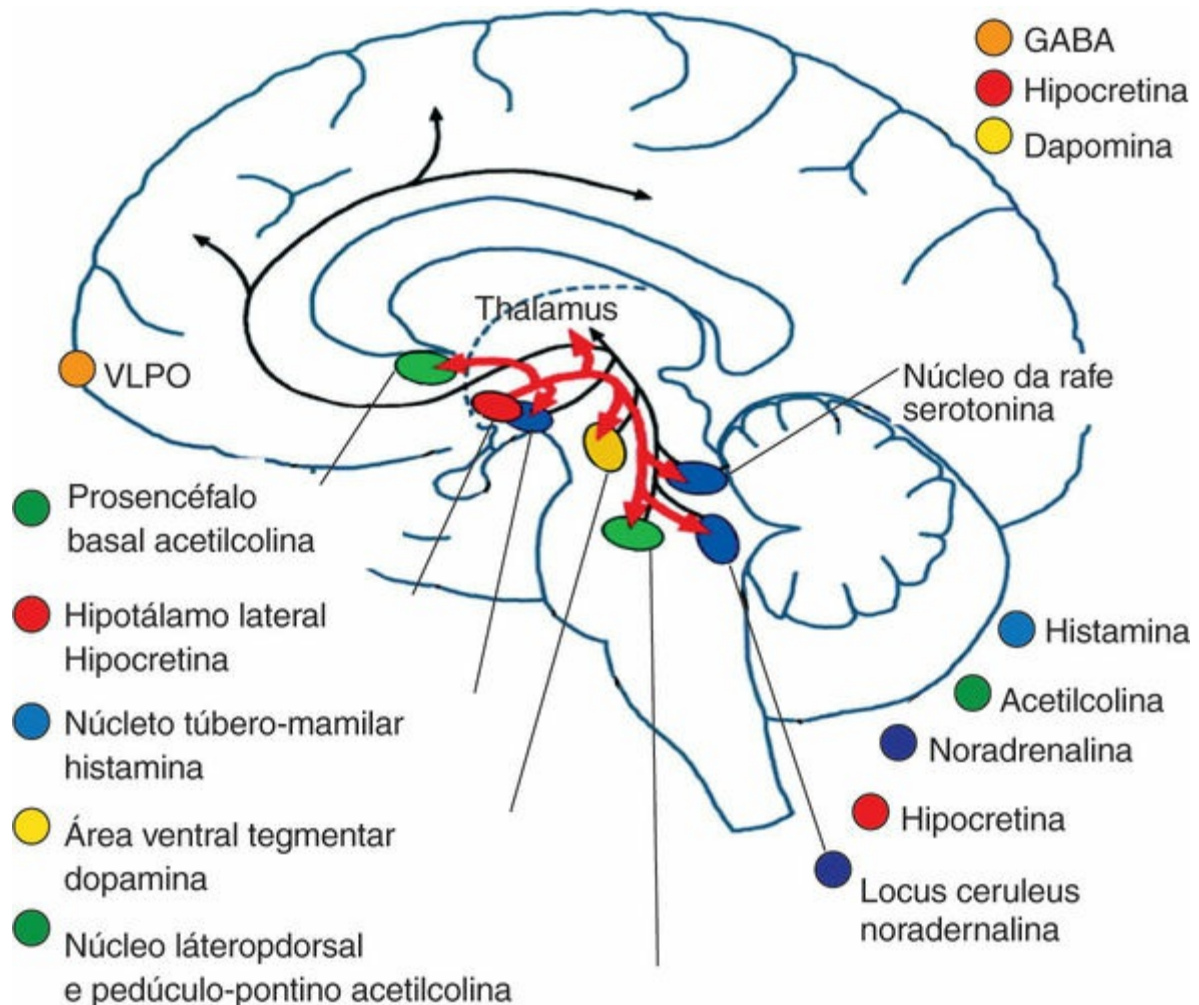


FIGURA 42.6 Sistemas aminérgicos, colinérgicos e hipocretínicos do SARA.

Formação reticular

A formação reticular (FR) é uma estrutura neuroanatômica que se estende do tronco encefálico (bulbo) ao longo do mesencéfalo, hipotálamo até o tálamo (Figura 42.5).

O segmento da FR na altura do tronco encefálico recebe uma extensa rede de aferências somáticas gerais (tato, temperatura, dor, posição corporal), somáticas especiais e viscerais excitatórias, que contribuem de forma importante para o estado de vigília. A FR possui autonomia para manter o estado de vigília e consciência. A FR é capaz de manter o estado de alerta com um mínimo de estímulos externos, demonstrando que não basta a redução do tráfego dos impulsos excitatórios para o início do sono ou para redução do estado de vigília, mas é necessário que haja também inibição ativa da FR por outros sistemas neuronais (sistemas GABAérgicos, sistema MCH, vide adiante).

A atividade da FR é máxima durante a vigília e substancialmente inativada pelo sistema inibitório do núcleo GABAérgico do hipotálamo anterior durante o sono NREM e REM (vide adiante). A FR recebe a denominação funcional de atividade-vigília e inativa durante o sono (*wake-on*).

Sistema ativador reticular ascendente

O sistema ativador reticular ascendente (SARA) é um conceito funcional, e não anatômico, que aglomera sistemas neurais com diferentes neurotransmissores. Esses sistemas são a formação reticular do tronco encefálico com seus interneurônios glutamatérgicos, o sistema talamocortical, os

núcleos noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, colinérgico pontinos e do prosencéfalo basal, sistemas hipotalâmicos histaminérgicos (Figuras 42.5 e 42.6).

O SARA é responsável pela vigília, pela dessincronização do EEG cortical e pelo alerta cognitivo. A redundância e as múltiplas interconexões desses sistemas componentes do SARA representam uma vantagem evolutiva na manutenção, na otimização e na especificidade do estado de vigília para adaptação e sobrevivência do indivíduo e adaptação da espécie.

Sistemas monoaminérgicos

O sistema monoaminérgico reticular ativador ascendente é constituído, principalmente, pelo núcleo dorsal da rafe (NDR serotoninérgico) e do *locus coeruleus* (LC noradrenérgico) do tronco encefálico, pelo sistema dopaminérgico e pelo núcleo tuberomamilar (NTM histaminérgico) do hipotálamo posterior (Figura 42.6). Esses sistemas pertencentes ao SARA se projetam difusamente para a córtex e os núcleos reticulares do tálamo (Figura 42.5). A atividade aminérgica durante a vigília estimula os circuitos talamocorticais, mas torna-se reduzida durante o sono NREM, sendo ausente no sono REM. Os neurônios aminérgicos são denominados REM-off.

Os sistemas aminérgicos se projetam para o hipotálamo anterior, inibindo as células GABAérgicas do núcleo pré-óptico ventrolateral (VLPO) do hipotálamo anterior (vide mais adiante).

Sistemas colinérgicos pontomesencefálicos

Existem dois núcleos colinérgicos pontomesencefálicos denominados de núcleo laterodorsal (NLD), núcleo pedunculo pontino (NPP) e um núcleo colinérgico localizado no prosencéfalo basal (Figura 42.6). Esse sistema colinérgico faz conexões excitatórias com a FR, com o sistema límbico (amígdala) e projeções corticais diretas. Essas projeções colinérgicas são fundamentais para as diferentes manifestações do sono REM, entre elas dessincronização eletroencefalográfica e atonia neuromuscular durante sono REM, esta última uma manifestação característica de sono REM.

O controle do tônus neuromuscular durante o sono REM envolve a região anatomicamente adjacente aos NPP e NLD, denominada núcleo *sublocus coeruleus*. Esses neurônios colinérgicos projetam-se para a região bulbar anterior que, por meio do trato reticuloespinal, faz sinapses inibitórias GABAérgicas e glicinérgicas com motoneurônios do tronco encefálico e no corno anterior espinal, produzindo inibição pós-sináptica do motoneurônio e, portanto, a atonia característica do sono REM. Lesões na região do núcleo *sublocus coeruleus* provocam sono REM sem atonia.

Em contraste com a atividade aminérgica, que é ausente durante o sono REM, a atividade colinérgica é máxima durante o sono REM e a vigília, mas é ausente durante o sono NREM. As células colinérgicas são denominadas de vigília e sono REM ativas (REM-on).

HIPOTÁLAMO POSTERIOR E CICLO SONO-VIGÍLIA

Sistema hipocretinas tipo – 1 e tipo – 2

O diminuto sistema hipocretinas, com cerca de apenas 50.000 neurônios, localiza-se nas regiões posterior e lateral do hipotálamo (Figura 42.6).

As hipocretinas são exclusivamente excitatórias, regulando o ciclo sono-vigília, o balanço energético, a atividade do SNA e a atividade neuroendócrina. As hipocretinas apresentam projeções excitatórias para o SARA, núcleos talâmicos reticulares (circuitos talamocorticais), projeções diretas para a córtex cerebral e sistema límbico (complexo amigdaliano) (Figura 42.6). As projeções mais densas dos

neurônios hipocretinérgicos são para *locus coeruleus*, núcleo tuberomamilar e núcleo dorsal da rafe. As vias hipocretinérgicas também se projetam excitatoriamente para os núcleos colinérgicos na ponte (núcleo laterodorsal e tegumento pedunculo pontino) e para o prosencéfalo basal (Figura 42.6). Não existem projeções sinápticas das hipocretinas para a região GABAérgica do hipotálamo anterior denominada de núcleo VLPO (vide adiante). Por outro lado, o VLPO e o neurotransmissor hormônio concentrador de melanina (MCH) inibem as células hipocretinérgicas. (vide adiante).

O sistema hipocretinérgico recebe aferências excitatórias do sistema comportamental límbico, do prosencéfalo basal (núcleo colinérgicoadenosinérgico) e do núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo anterior. As eferências excitatórias do sistema límbico para o sistema hipocretinérgico desempenham papel fundamental na estabilidade do estado de vigília durante o período principal de atividade em situações-chave, como busca alimentar ou sobrevivência (fuga ou luta). O sistema hipocretinérgico é o efetor final responsável pela ocorrência e pela estabilidade do estado da vigília durante a privação de sono. Durante a privação de sono, o sistema límbico é responsável pela estimulação e pelo aumento da neurotransmissão hipocretinérgica que, por sua vez, dá suporte ao estado de vigília durante a privação de sono.

O sistema hipocretinérgico apresenta atividade máxima durante a vigília, estimulando toda a circuitaria excitatória responsável pela vigília e ausente durante os sonos NREM e REM. As hipocretinas elevam o tônus monoaminérgico, mantendo, assim, o VLPO indiretamente inibido via sistema aminérgico, impedindo o início do sono (vide mais adiante). A atividade hipocretinérgica é mínima ou ausente durante o sono e, para tal, há extensa projeção inibitória GABAérgica do VLPO para o sistema hipocretinérgico (Figura 42.7).

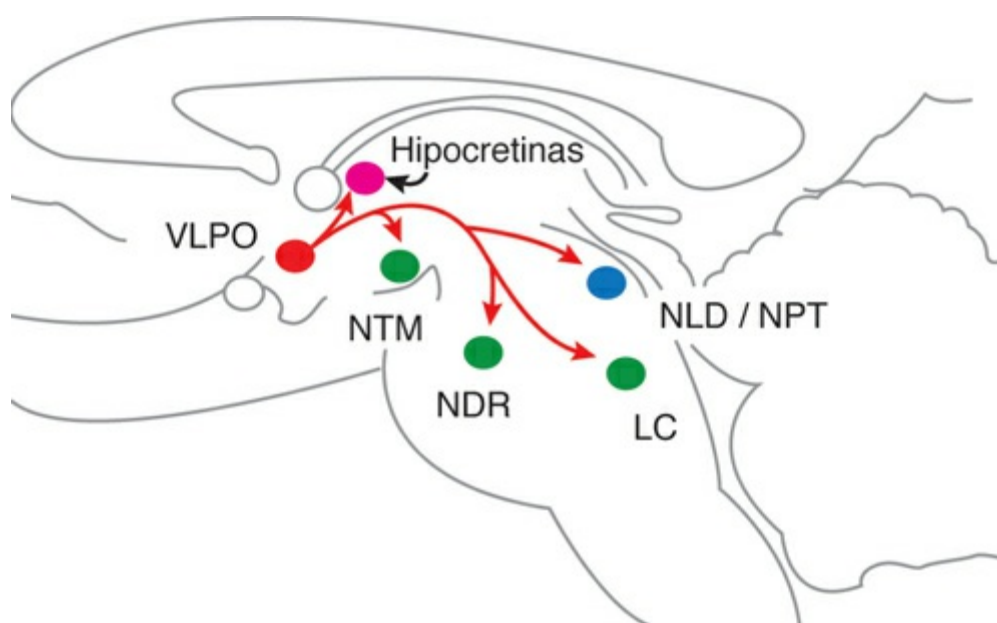


FIGURA 42.7 Projeções inibitórias do VLPO. Axônios do VLPO (gabaérgicos e galaninérgicos) projetam-se nos neurônios monoaminérgicos e colinérgicos promotores da vigília. VLPO: núcleo ventral lateral posterior (GABA) NLD: núcleo colinérgico laterodorsal (acetilcolina) NPP: núcleo pedunculo pontino (acetilcolina) NTM: núcleo tuberomamilar do hipotálamo posterior (histamina) NDR: núcleo dorsal da rafe (serotonina) LC: núcleo *locus coeruleus* (noradrenalina)

HIPOTÁLAMO ANTERIOR

Os neurônios inibitórios GABAérgicos do núcleo VLPO do hipotálamo anterior ativam-se exclusivamente durante os sonos NREM e REM (*sleep-on*). O VLPO está relacionado com o sono profundo (SOL) e o sono REM. As células do VLPO projetam-se diretamente para os núcleos dorsal da rafe, do *locus coeruleus*, colinérgico pontinos laterodorsais e tegumento pedunculo pontino e, principalmente, para o sistema hipocretinérgico, produzindo inibição desses núcleos excitatórios promotores da vigília (Figura 42.7).

A atividade inibitória oriunda do VLPO sobre o sistema aminérgico e sobre o sistema hipocretinérgico permite, assim, o aparecimento dos sonos NREM e REM por inibir as células aminérgicas e hipocretinérgicas. O VLPO recebe sinapses inibitórias dos núcleos dorsal da rafe, *locus coeruleus*, mas não recebe sinapses inibitórias do sistema hipocretinérgico. O VLPO recebe também sinapses inibitórias de núcleos do sistema límbico (córtex infralímbica, núcleo central da amígdala) que justificam a persistência da vigília durante situações de estresse e dos núcleos supraquiasmáticos e justificam também o ritmo circadiano do VLPO.

O VLPO e o sistema aminérgico-hipocretinérgico apresentam, portanto, uma relação funcional de reciprocidade de inibição mútua entre os dois sistemas. Quando o VLPO está ativo durante o sono, inibe as células do sistema aminérgico-hipocretinérgico. Igualmente, quando os neurônios aminérgico-hipocretinérgico estão ativos durante a vigília, inibem o VLPO. Esse modelo de reciprocidade pressupõe que sono ou vigília se manteriam estáveis enquanto um dos componentes do equilíbrio se mantivesse suficientemente ativado.

A suspensão dos estímulos excitatórios do prosencéfalo basal (acúmulo de adenosina) em conjunto com a inibição oriunda do VLPO nos sistemas hipocretinérgico e aminérgico são responsáveis pelo início e pela manutenção do sono NREM (vide adiante).

SISTEMA PEPTÍDEO E NEUROTRANSMISSOR: HORMÔNIO CONCENTRADOR DE MELANINA

O peptídeo hormônio concentrador de melanina (MCH) foi originalmente descrito na hipófise de salmões e é encontrado em todos os mamíferos e vertebrados estudados até o momento. A molécula do MCH possui similaridade com a somatomedina.

Células MCH (*melanin-concentrating hormone* = cerca de 6000 células MCH nos ratos para 3000 de hipocretinas) são morfologicamente semelhantes às células hipocretinas, de formato fusiforme ou multipolares, com dois a cinco dendritos.

Células hipocretinérgicas e MCH estão codistribuídas e colocalizadas no hipotálamo lateral adjacente aos neurônios hipocretina-1 e-2 e são responsáveis pela síntese de MCH. As projeções MCH em cérebros de primatas são semelhantes às projeções hipocretinérgicas.

A neurotransmissão MCH exerce efeitos inibitórios sobre os neurônios hipocretinérgicos. Os sistemas MCH e hipocretinérgico possuem funções diferentes e substratos bioquímicos diferentes e uma relação neurofuncional recíproca. O sistema MCH acha-se inativo durante a vigília, disparando ocasionalmente durante o sono NREM e de forma máxima em sono REM, especialmente durante períodos de atonia muscular. Rebote de sono REM induz a expressão de c-fos nas células MCH, e a injeção de MCH intraventricular aumenta a quantidade de sono REM e, em menor grau, de sono NREM, em ratos. O sistema MCH diminui a atividade motora, a temperatura, o metabolismo e ativa o sistema parassimpático.

O peptídeo MCH apresenta efeitos orexígenos e hipnóticos em ratos. Ratos MCH – KO são geralmente hiperativos, de baixo peso e hipermetabólicos.

MARCA-PASSO CIRCADIANO

Os núcleos supraquiasmáticos (NSQ) são estruturas anatômicas localizadas no hipotálamo anterior. O NSQ é a estrutura temporizadora central (relógio biológico) capaz de gerar um ritmo endógeno próprio.

O principal estímulo sincronizador do NSQ é a luz solar, que funciona como um estímulo excitatório para a atividade do NSQ. A etapa inicial da fotossincronização do NSQ está nas células ganglionares retinianas, que são responsáveis pela fotorrecepção e pela transdução excitatória do estímulo luminoso via trato retino-hipotalâmico até o NSQ. As células do NSQ transmitem a informação rítmica fotossincronizada para outros núcleos hipotalâmicos adjacentes responsáveis pela periodicidade da atividade do SNA, da secreção de hormônios, secreção de melatonina, pelas variações da temperatura do corpo, apetite, propensão ao sono e duração do ciclo sono-vigília. O sinal do NSQ pode também ser sincronizado a partir de outras vias neurais, representando estímulos não fóticos, como, por exemplo, horário de refeições e atividade física.

As principais eferências do NSQ de importância no ciclo sono-vigília são para o VLPO e para o sistema hipocretinérgico. A eferência do NSQ sobre o VLPO é inibitória, e o papel funcional da eferência NSQ para o VLPO é mantê-lo inibido durante o foto-período e desinibi-lo ao final do foto-período principal. Quando o dia solar termina (ausência de luz solar), o sinal do NSQ diminui, permitindo, assim, o início do sono NREM. A relação funcional do NSQ com o sistema hipocretinérgico é excitatório. A redução da atividade do NSQ, ao final do foto-período principal (dia solar), reflete-se na redução da atividade aminérgica-hipocretinérgica, que é crítica para o estado de vigília, mas a redução da atividade aminérgica-hipocretinérgica permite o início do sono.

O sinal fotossincronizado das células do NSQ é transmitido para a glândula pineal, que é responsável pela secreção de melatonina. A fotoestimulação inibe a secreção de melatonina. A secreção de melatonina ocorre durante o período escuro ou de sono noturno. A melatonina exerce efeito autoinibitório na atividade do NSQ ao final do foto-período principal, sendo mais um mecanismo na cascata de eventos na redução da atividade aminérgica-hipocretinérgica para o início do sono.

CONTROLE HOMEOSTÁTICO DO SONO

A adenosina é um produto do metabolismo energético celular neuronal que se acumula no espaço extracelular na fenda sináptica durante a vigília. A adenosina atua localmente de forma inibitória no prosencéfalo basal colinérgico. A adenosina se acumula enquanto ocorrem atividades elétrica e metabólica neuronal, como, por exemplo, durante o período principal de vigília, durante a privação ou a fragmentação de sono. Estudos com microdiálise em macacos confirmam que a região do prosencéfalo basal é a região do SNC onde ocorre o maior acúmulo extracelular local de adenosina durante a vigília. Portanto, o prosencéfalo basal é considerado o sítio do controle homeostático do ciclo sono-vigília, e a adenosina é o neuromodulador relacionado com o controle homeostático do sono.

A ação inibitória local da adenosina ocorre nas células colinérgicas do prosencéfalo basal. O prosencéfalo basal projeta-se excitatoriamente no sistema hipocretinérgico e inibitoriamente no VLPO. A redução da atividade destas células colinérgicas desinibe as células GABAérgicas do VLPO, ao mesmo tempo em que deixam de estimular o sistema hipocretinérgico, dando início ao sono NREM ao final do período de vigília, quando o nível de adenosina eleva-se. A redução da atividade colinérgica do prosencéfalo basal, por acúmulo de adenosina, desinibe o VLPO que, em conjunto com a redução da atividade excitatória do NSQ, dá início ao sono NREM. É o gatilho duplo para o início do sono.

Os efeitos antagonistas nos receptores adenosina-1, proporcionados pela cafeína, são os responsáveis pelos efeitos estimulantes ou inibitórios sobre o sono.

Interruptor do sono-vigília

A relação funcional bidirecional inibitória entre os sistemas aminérgicos-hipocretinérgico e o VLPO constitui-se em um mecanismo de controle de estabilidade entre os estados comportamentais de vigília e sono (Figura 42.8). Esse tipo de relação anatomofuncional é denominado de interruptor do sono.

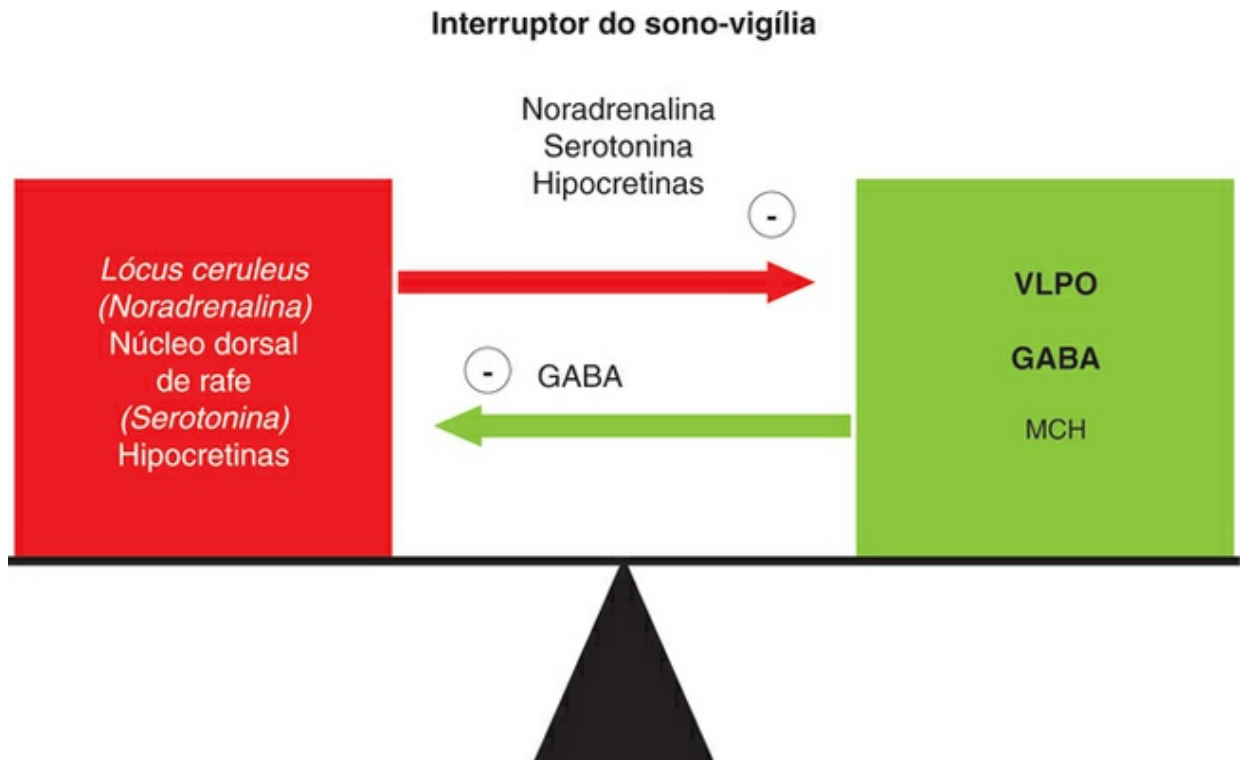


FIGURA 42.8 Interruptor do sono-vigília.

As aferências sensoriais somáticas, especiais e viscerais, ativam o SARA e, por consequência, ativam os sistemas aminérgico e hipocretinérgico durante a vigília. A atividade do sistema hipocretinérgico durante a vigília é responsável pela atividade e pela estabilidade do tônus aminérgico. Interneurônios glutamatérgicos situados entre os neurônios do sistema hipocretinérgico reforçam, de forma progressiva, a atividade neuronal hipocretinérgica, que reforça secundariamente o sistema aminérgico, promovendo um período longo, estável e consolidado de vigília, sem oscilações ou transições, pendendo o equilíbrio da balança para o estado de vigília (Figura 42.9). Períodos consolidados de vigília alerta são adaptativamente importantes para busca de alimentação e preservação do indivíduo e da espécie. Mudanças de estado, de vigília para sono, requerem alteração robusta de atividade no sistema aminérgico-hipocretinérgico ou no sistema inibitório VLPO.

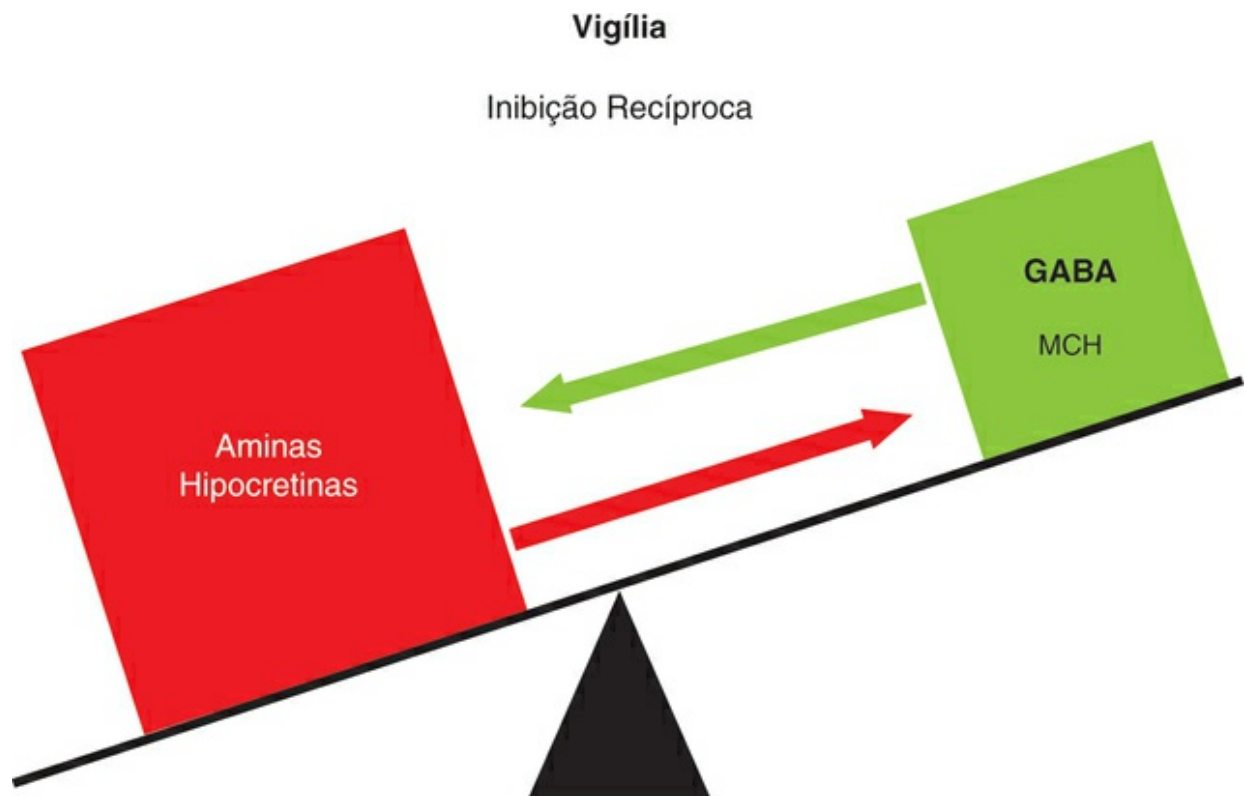


FIGURA 42.9 Predomínio da atividade aminérgica-hipocretina durante a vigília. MCH – *melanin-concentrating hormone*.

A atividade aminérgica-hipocretinérgica é mínima durante o sono NREM e, para tal, há uma extensa projeção inibitória GABAérgica do VLPO para o sistema aminérgico-hipocretinérgico, tornando a atividade do sistema aminérgico-hipocretinérgico mínima ou ausente durante o sono (Figura 42.7). A ausência de luz solar ao final do foto-período desativa o NSQ, e ocorre acúmulo de adenosina no prosencéfalo basal. Esses dois fatores aliados com uma redução sensorial aferente relacionada ao repouso e relaxamento cognitivo, o VLPO é liberado das influência inibitórias do NSQ, do prosencéfalo basal e do sistema límbico (relaxamento cognitivo). O VLPO assume o comando, inibindo todo o sistema aminérgico-hipocretinérgico, pendendo o equilíbrio da balança para o sono, dando início ao sono NREM (Figura 42.10). Com a progressão do sono NREM, o silêncio elétrico do sistema aminérgico-hipocretinérgico REM-off desinibe os núcleos do sistema colinérgico REM-on, dando início a um segundo interruptor que controla o sono REM.

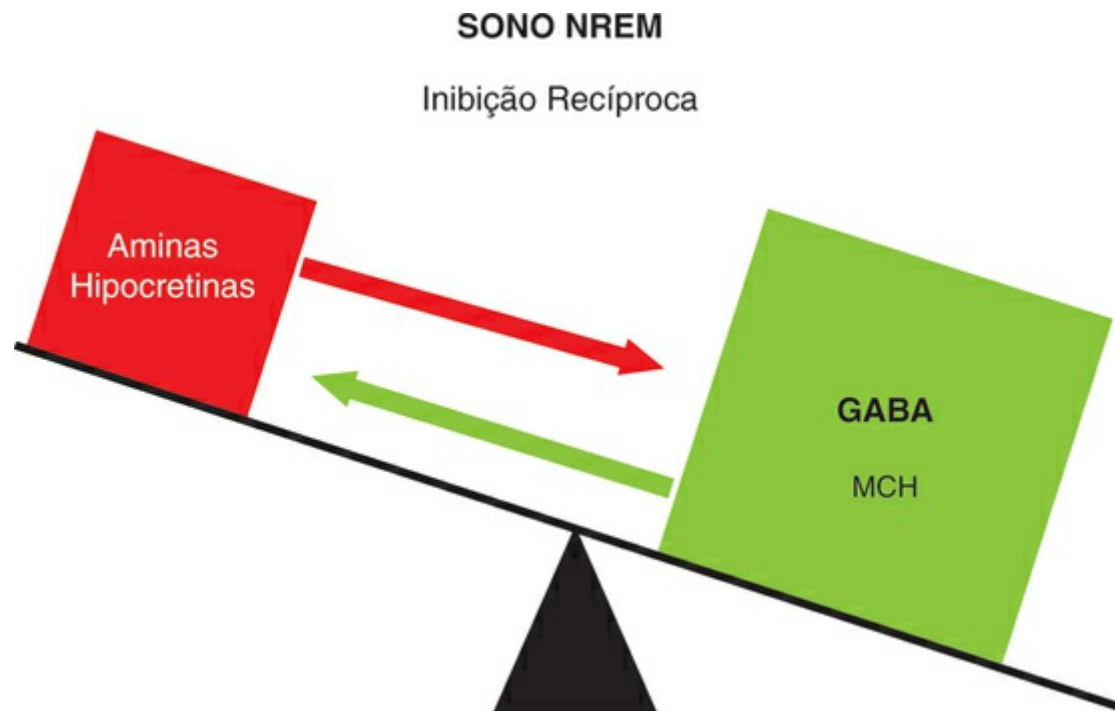


FIGURA 42.10 Predomínio da atividade GABAérgica durante o sono NREM.

MODELO INTERAÇÃO RECÍPROCA DO SONO REM E DO NREM

Uma vez alcançado o início do sono, um outro mecanismo de interação neuronal entra em ação, que explica a alternância do sono NREM e do REM.

A alternância de NREM e REM é alcançada pela interação entre os núcleos monoaminérgicos-hipocretinérgico e colinérgicos. Esse é um modelo funcional que estabelece que o sono NREM é um estado predominantemente GABAérgico-aminérgico, e o sono REM seria um estado predominantemente colinérgico. Esse modelo propõe dois tipos de grupos celulares, as células colinérgicas ativas em sono REM (REM-on) e as células aminérgicas-hipocretinérgicas que se encontram inativas em sono REM (REM-off) ([Figura 42.11](#)).

Modelo da Interação Recíproca do sono REM

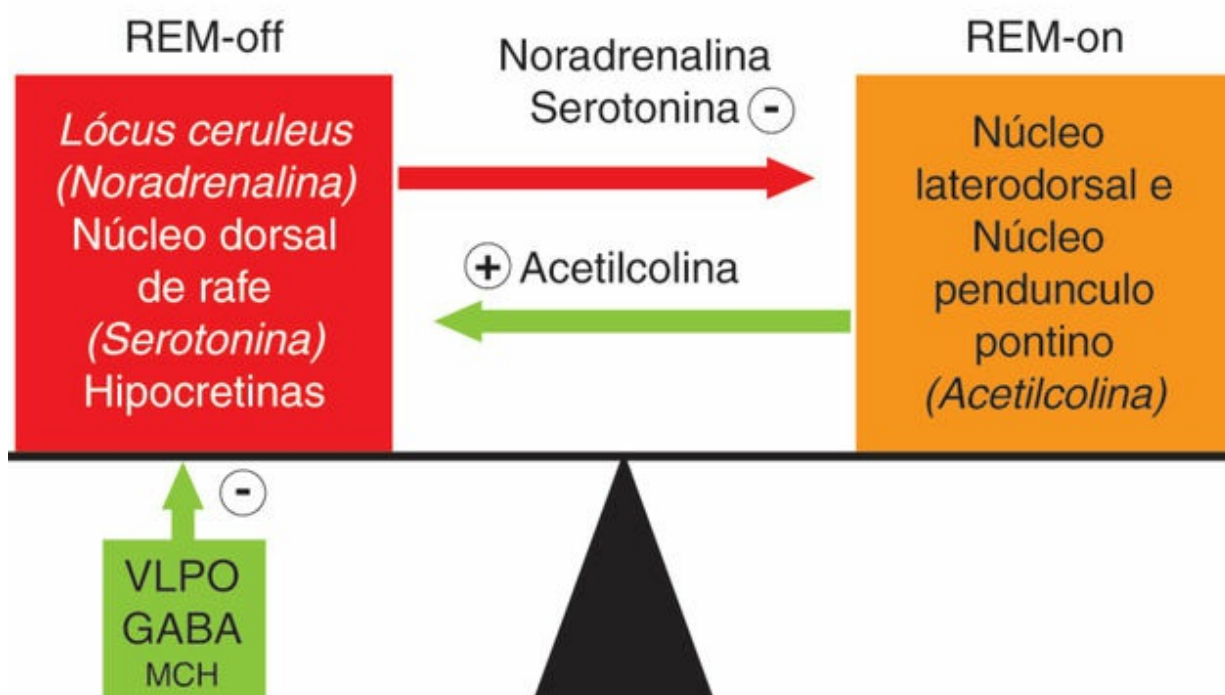


FIGURA 42.11 Modelo da interação recíproca do sono REM. Células REM-on colinérgicas e as células REM-off serotoninérgicas-noradrenérgicas. Durante a vigília, o sistema aminérgico REM-off está tonicamente ativado, inibindo as células colinérgicas REM-on. Durante o sono REM, as células aminérgicas REM-off silenciam-se por ação do sistema GABA do VLPO, aliado à inibição das hipocretinas pelo peptídeo MCH, e o sistema colinérgico liberado das influências inibitórias atinge o seu máximo e gera o sono REM.

Durante a vigília e o sono NREM, o sistema aminérgico-hipocretinérgico REM-off está tonicamente ativo e inibe o sistema colinérgico REM-on, inibindo assim o sono REM. Durante o sono NREM, os neurônios do VLPO disparam progressivamente e mais intensamente, aprofundando o sono. A atividade inibitória GABAérgica do VLPO sobre o sistema aminérgico-hipocretinérgico (células REM-off), que inibe o sistema colinérgico mesopontino (NLD e NPT) (células REM-on), reduz-se progressivamente durante o sono NREM, pendendo o equilíbrio da balança para o sono REM (Figura 42.11). A inibição do sistema aminérgico-hipocretinérgico (células REM-off) libera o sistema colinérgico mesopontino das influências inibitórias, que inicia sua atividade gerando os diversos correlatos do sono REM (dessincronização do EEG, atonia neuromuscular e movimentos oculares rápidos). Portanto, o sono REM ocorre somente quando o VLPO inibe o sistema aminérgico-hipocretinérgico que, por sua vez, suspende a sua atividade inibitória sobre a atividade colinérgica (Figura 42.12).

Modelo da Interação Recíproca do sono REM

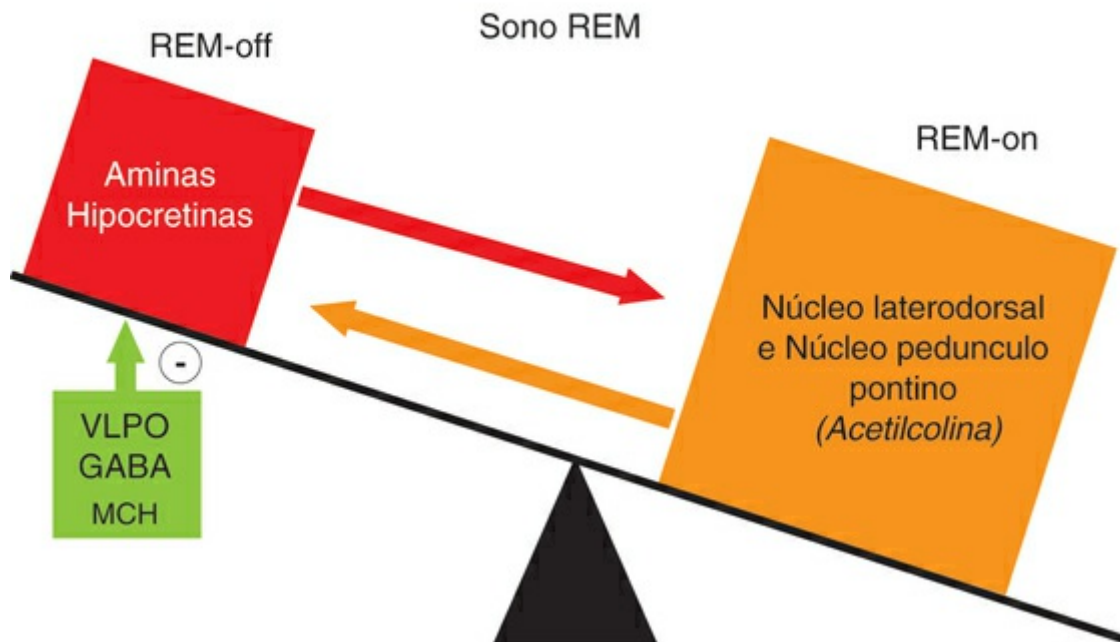


FIGURA 42.12 Modelo da interação recíproca do sono REM. Predomínio da atividade colinérgica REM-on proporcionado pela inibição GABAérgica do sistema REM-off.

REFERÊNCIAS

- Adamantidis, A, De Lecea, L. Physiological arousal: a role for hypothalamic systems. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008; 65:1475–1488.
- Alóe, F, Azevedo, AP, Hasan. Mecanismos do Ciclo Sono-Vigília. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005; 27(Supl I):33–39.
- Alóe, F, Kriger, A, Assis, M. Estudos do Sono. In: Mutarelli EG, ed. *Exames Complementares em Neurologia*. São Paulo: Servier; 2006:455–499.
- Chamberlin, NL, Arrigoni, E, Chou, TC, et al. Effects of adenosine on GABAergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience.* 2003; 119:913–918.
- Curtis, DR, Hosli, L, Johnston, GA, et al. The hyperpolarization of spinal motoneurons by glycine and related amino acids. *Exp Brain Res.* 1968; 5:235–258.
- Czeisler, CA, Buxton, OM, Khalsa, SBS. The human circadian timing and sleep-wake regulation. In: Fryer MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2005:375–394.
- De Lecea, L, Kilduff, TS, Peyron, C. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95:322–327.
- Espanha, R, Scammell, TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep.* 2004; 27:811–820.

- Espanha, RA, Baldo, BA, Kelley, AE, et al. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience*. 2001; 106:699–715.
- Hassani, OK, Lee, MG, Jones, BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep–wake cycle. *PNAS*. 2009; 106(7):2418–2422.
- Hobson, JA. *Sleep*. New York: Scientific American Library, 1989.
- Iber, C, Ancoli-Israel, S, Cheeson, A, Quan, SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for scoring of sleep associated events: rules, terminology and technical specifications. Wetchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Kilduff, TS, Peyron, C. The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. *Trends Neurosci*. 2000; 23:359–365.
- Krout, KE, Kawano, J, Mettenleiter, TC, CNS inputs to the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neuroscience* 2002; 110:73–92
- Lu, Jun, Sherman, David, Devor, Marshall, Saper, Clifford B. A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006; 441(1):589–594.
- Mignot, E, Taheri, S, Nishino, S. Sleeping with the hypothalamus: emerging Therapeutic targets for sleep disorders. *Nature Neuroscience*. 2002; 5(suppl):1071–1075.
- Mrozovsky, N. Beyond the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol International*. 2003; 20:201–208.
- Pace-Schott, EF, Hobson, JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Neuroscience*. 2002; 3:591–605.
- Peyron, C, Tighe, DK, Van den Pol, AN. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*. 2002; 18:9996–10015.
- Porkka-Heiskanen, T, Alanko, L, Kalinchuk, A. *Adenosine and sleep* *Sleep Medicine Reviews*. 2002; 6:321–332.
- Sakurai, T, Amemiya, A, Ishii, M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G-protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92:573–585.
- Sakurai, T, Amemiya, A, Ishii, M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92:573–585.
- Sherin, JE, Shiromani, PJ, McCarley, RW, et al. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*. 1996; 271:216–219.
- Siegel, J. Clues to the function of mammalian sleep. *Nature*. 2005; 437:1264–1271.
- Steriade, M. Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science*. 1996; 272:225–236.
- Van Gelder, RN. Recent insights into mammalian circadian rhythms. *Sleep*. 2004; 27:166–171.

CAPÍTULO 43

O Sono Normal e a Monitoração do Sono

Stella Tavares e Rosa Hasan

O sono é um estado comportamental caracterizado por uma alteração temporária e reversível do nível de consciência e da motricidade. É dividido em dois estados distintos, definidos de acordo com parâmetros do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma e do eletromiograma: o sono sincronizado ou sono não REM e o sono dessincronizado ou sono REM (do inglês *rapid eye movements*, movimentos oculares rápidos).

O sono não REM é dividido em três estágios N1, N2 e N3 – que representam progressivamente a profundidade do sono. A atividade elétrica cerebral é síncrona, com registro de elementos gráficos, como fusos do sono, complexos K e ondas lentas. Em um indivíduo normal, o sono normal começa pelo estágio N1, caracterizado por atividade elétrica cerebral mista, de baixa amplitude e menor frequência, com ritmos beta, alfa e teta, e pela presença de movimentos rotatórios oculares lentos, podendo haver redução do tônus muscular. Essa fase do sono é geralmente curta (poucos minutos) e representa até 8% do tempo de sono de um adulto jovem normal. Rapidamente após o início do sono, ocorre o estágio N2, definido pela presença dos fusos de sono e dos complexos K; esse estágio é o mais duradouro para a maioria dos adultos e ocupa cerca de 50%-55% da noite de um adulto jovem saudável. O estágio N3 (15% a 25% do tempo de sono) é caracterizado pela presença de ondas lentas (frequência delta) de grande amplitude no EEG; essa fase do sono é a união dos estágios 3 e 4 descritos no primeiro manual de estagiamento.

Durante o sono não REM, há aumento do tônus parassimpático e ocorre redução da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático. Parâmetros como frequências cardíaca, respiratória e pressão arterial permanecem relativamente estáveis. Além disso, o tônus neuromuscular é reduzido em relação à vigília e não há relato de sonhos nítidos.

O sono REM não é dividido em estágios. Caracteriza-se por dessincronização da atividade elétrica cerebral (atividade mista de baixa amplitude), episódios de movimentos rápidos dos olhos e presença de atonia da musculatura axial, com relato de sonhos. O SNA simpático é ativado, levando a variações cíclicas de frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, débito cardíaco, fluxo cerebral. Nos homens, ocorrem ereções penianas.

Os estágios de sono se alternam durante a noite, formando os ciclos NREM-REM. O sono profundo (N3) predomina na primeira metade da noite, e o sono REM, na segunda metade. Os fatores que modificam a arquitetura de sono são idade, temperatura ambiente, ritmo circadiano, quantidade prévia de sono, medicações e patologias.

MONITORAÇÃO DO SONO

Polissonografia

O instrumento para a avaliação objetiva do sono e de seus transtornos é a polissonografia (PSG),

que consiste no registro simultâneo de algumas variáveis fisiológicas durante o período principal de sono.

O tipo de registro classificado como Nível 1 é considerado o padrão-ouro da PSG. Consiste no exame de noite inteira, realizado em um laboratório especializado, sob supervisão contínua de um técnico habilitado em PSG, com registro simultâneo e contínuo de diversos parâmetros neurofisiológicos, cardiorrespiratórios e outros. Os parâmetros avaliados incluem EEG, eletro-oculograma, eletromiograma, eletrocardiograma, fluxo aéreo (nasal e oral), transdutor de pressão nasal, esforço respiratório (torácico e abdominal), saturação arterial de oxigênio, ronco e posição corporal.

Quando o objetivo do exame é diagnóstico, é chamado de exame basal e, quando tem a finalidade de regular pressão aérea positiva (PAP), pode ser denominado de PSG para titulação de CPAP, devendo ser realizado após ter sido feito o diagnóstico de um quadro de apneia obstrutiva do sono (AOS) em uma PSG basal.

Outro tipo de exame é a PSG do tipo *split-night*, que consiste, em uma mesma noite, na avaliação diagnóstica de quadro de AOS na primeira metade do registro, seguida de regulação de PAP. Pode ser uma alternativa para quadros graves de AOS, mas sua indicação deve ser criteriosa, pois esse tipo de exame pode acarretar erros diagnósticos e/ou ajustes inadequados do nível da PAP adequada para o tratamento. Não se recomenda sua indicação quando o paciente está utilizando drogas que suprimam o sono REM (p. ex.: antidepressivos, ansiolíticos, hipnóticos), assim como em pacientes que apresentam dificuldade para adormecer, despertar precoce, sono curto e quadros ansiosos e depressivos.

No laboratório de sono, pode ser feita a vídeo-PSG, também chamada de polissonografia com EEG. Nessa modalidade de exame, são colocados os eletrodos comumente realizados na eletrencefalografia, além dos parâmetros rotineiramente avaliados na PSG de rotina. O paciente é obrigatoriamente filmado durante a noite. Pode ser indicado para diagnóstico diferencial de comportamentos anormais durante o sono (parassonias e crises epilêpticas durante o sono).

Com o advento dos aparelhos computadorizados, tornou-se possível a realização da PSG completa (parâmetros neurofisiológicos e cardiorrespiratórios) na residência do paciente. É o chamado Nível 2, mas ainda não há evidências de que apresente vantagens sobre o padrão-ouro.

O exame do Nível 3 consiste em uma monitoração cardiorrespiratória, com avaliação de alguns parâmetros (fluxo aéreo, movimentos torácico e abdominal, eletrocardiograma, oximetria), sem possibilidade de analisar o padrão de sono. Pode ser feito no laboratório de sono ou no domicílio do paciente. Esse tipo de abordagem deve ser indicado em casos bem selecionados de transtornos respiratórios, quando há forte suspeita de AOS. Não é indicado para ajuste de pressão de PAP. Esse exame deve ser indicado com cautela, pois não é possível avaliar o padrão de sono nem diagnosticar outros transtornos do sono; se tiver um resultado negativo (não faz o diagnóstico de AOS), o paciente deverá ser submetido à PSG padrão.

Na PSG, é possível avaliar diversos parâmetros objetivos, os quais devem ser correlacionados com a história clínica. Esses parâmetros incluem tempo total de registro e de sono, eficiência de sono, latência de sono não REM e REM, porcentagem e distribuição das fases de sono, número e duração de despertares longos (>15 segundos) e breves (<15 segundos), índices (eventos respiratórios e motores), arritmias cardíacas, alteração de gases sanguíneos etc.

- **Tempo total de registro:** é o intervalo entre o apagar (“boa noite”) e o acender (“bom dia”) das luzes.
- **Tempo total de sono:** é o tempo efetivamente dormindo, e não o tempo total em que o indivíduo permanece na cama; é o tempo de registro menos o tempo em vigília.
- **Eficiência do sono:** representa a razão entre a quantidade do tempo total de sono e o tempo total de registro; o valor normal é $\geq 85\%$ no adulto jovem.
- **Latência do sono NREM:** é o tempo que leva desde o apagar das luzes até o início do sono,

(geralmente estágio N1). O valor normal para adultos jovens é de até 30 minutos.

- **Latência do sono REM:** é o tempo entre o início do N2 e o início do primeiro episódio de sono REM. O valor normal no adulto jovem é de 70-120 minutos.

- **Porcentagem e distribuição das fases de sono:** os estágios do sono se alternam durante a noite e, em um adulto saudável, a porcentagem normal é de até 8% de estágio N1, 50%-55% de estágio N2, 15%-25% de sono de ondas lentas e 20%-25% de sono REM.

- **Índice:** define o número de um determinado evento por hora de sono:

- Microdespertares: duração de 3 a 15 segundos, e o índice normal é considerado entre 10-15/hora.

- Índice de apneias-hipopneias: é o número de pausas respiratórias dividido pelo número de horas de sono:

leve	= 5 – 15/hora
moderado	= 15 – 30/hora
grave	> 30/hora

- Índice de movimento periódicos de membros:

leve	= 15 – 25/hora
moderado	= 25 – 50/hora
acentuado	> 50/hora ou > 25/hora quando associados a microdespertar

Também devem ser descritas as arritmias cardíacas e as alteração de gases sanguíneos, sendo que o parâmetro mais utilizado é a saturação arterial da oxiemoglobina obtida pela oximetria digital.

A “arquitetura do sono” refere-se à sucessão dos estágios do sono e de vigília ao longo da noite, e o hipnograma é a sua representação gráfica.

A PSG pode ser indicada em diversas condições médicas. É o exame de rotina para investigação dos transtornos respiratórios do sono e para titulação da PAP e, ainda, para avaliação da resposta terapêutica de cirurgias, aparelhos intraorais e perda de peso.

Quando houver suspeita de narcolepsia, a PSG deverá ser seguida pelo teste das latências múltiplas de sono.

Nos casos das insônias, há controvérsias quanto à utilidade da PSG como investigação de rotina. Ela pode ser indicada para complementação diagnóstica ou para avaliação subjetiva do padrão de sono. Ela é necessária quando há suspeita de movimentos periódicos durante o sono, mas não é indicada para o diagnóstico de síndrome das pernas inquietas.

Em casos de comportamentos anormais durante o sono, a vídeo-PSG pode ser importante, principalmente para diagnóstico diferencial entre os diferentes tipos de parassonias e com crises epiléticas.

Alguns cuidados são essenciais para a realização desse exame. A PSG não deverá ser realizada quando o paciente não estiver em seu estado habitual (após privação prévia de sono ou após regimes irregulares de sono, com quadro gripal ou febril, em mudança de fuso horário etc.), pois esses fatores vão interferir nos resultados. Medicamentos como antidepressivos, ansiolíticos, hipnóticos, estimulantes do sistema nervoso central (SNC) e antipsicóticos podem alterar a arquitetura de sono; se o paciente estiver fazendo uso de alguma dessas drogas, não se recomenda a sua suspensão para a realização da PSG. Caso haja indicação clínica para se retirar a medicação, é fundamental que o exame seja realizado após um período equivalente a cinco vezes a duração da meia-vida da droga (geralmente 14 dias sem a medicação).

Teste de latências múltiplas do sono

O teste das latências múltiplas do sono (TLMS) é um exame utilizado para a quantificação objetiva de sonolência diurna e, especialmente, para o diagnóstico laboratorial da narcolepsia.

Ele é geralmente realizado após uma PSG noturna e consiste em quatro a cinco registros poligráficos feitos durante o dia, obtidos em intervalos de 2 horas, com duração de 20 minutos para cada registro. O paciente é instruído a “não resistir ao sono” e, em cada registro, mede-se o tempo que o paciente demora a dormir; depois, é calculada a latência média de sono, e um valor inferior a 5 minutos é considerado anormal. O TLMS também visa detectar a presença de sono REM precoce (SOREMPs; *sleep-onset REM period*) nos registros diurnos, sendo que o diagnóstico de narcolepsia requer a presença de SOREMPs em pelo menos dois registros.

O TLMS é indicado como parte da avaliação laboratorial nos pacientes com suspeita de narcolepsia, principalmente na ausência de cataplexia. Quando o paciente apresenta cataplexia, que é patognomônica de narcolepsia e confirma o diagnóstico clínico, o TLMS pode ou não ser realizado, passando a ser uma recomendação, e não uma exigência. Pacientes com suspeita de hipersonia idiopática devem ser submetidos à PSG e ao TLMS para o diagnóstico diferencial com narcolepsia.

Alguns cuidados são indispensáveis para que o TLMS tenha um resultado válido e confiável.

Medicações que alteram o sono REM (por exemplo, antidepressivos, estimulantes, sedativos, hipnóticos, anti-histamínicos) podem causar falsos negativos ou falsos positivos e devem ser suspensos por um período de 14 dias ou o equivalente a cinco vezes a duração da meia-vida da droga (no caso de fluoxetina, 6 semanas) antes da realização do exame. É essencial que o paciente mantenha um regime regular de sono nas duas semanas que antecedem o exame e deve evitar privação de sono. Além disso, deve haver redução ou suspensão do uso de substâncias estimulantes (caféina, chocolate, nicotina, refrigerantes tipo cola) na semana anterior ao exame.

Por vezes, o TLMS pode ser inconclusivo, aconselhando-se sua repetição, principalmente quando o paciente tem a suspeita clínica de narcolepsia, mas não houve o registro de pelo menos dois SOREMPs.

REFERÊNCIAS

Alóe, F, et al Diretrizes Clínicas para o Diagnóstico e Tratamento da Narcolepsia. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009. [Rio de Janeiro].

Alves, RSC. Polissonografia. In: Pessoa JHL, Pereira JC, Jr., Alves RSC, eds. *Distúrbios do sono na criança e no adolescente*. Editora Atheneu; 2008:34–42.

Alves, RSC. Polissonografia. In: Pessoa JHL, Pereira JC, Jr., Alves RSC, eds. *Distúrbios do sono na criança e no adolescente*. Editora Atheneu; 2008:34–42.

American Academy of Sleep Medicine ICS-2. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

Arand, D, et al. The Clinical Use of the MSLT and MWT. *Sleep*. 2005; 28:123–144.

Bittencourt, LRA, et al Diagnóstico e Tratamento da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS): Guia Prático. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2008.

Carskadon, MA, Dement, WC. Normal Human Sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2005:13–23. [WB Philadelphia: cap. 2].

Collop, NA, Epstein, LJ. Entering the Age of Portable Monitoring. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008; 4:303–304.

Grupo Brasileiro de Estudos em Síndrome das Pernas Inquietas (GBE-SPI) – Síndrome das pernas Inquietas. Diagnóstico e tratamento. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2007; 65(3A):721–727.

Iber, C, Ancoli-Israel, S, Chesson, AL, Quan, SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications, 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

Kushida, CA, Littner, MR, Morgenthaler, T, Alessi, CA, Bailey, D, Coleman, J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005; 28:499–521.

Littner, MR, Kushida, C, Wise, M, et al. Practice Parameters for Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2005; 28:113–121.

Ohayon, MM, Carskadon, MA, Guilleminault, C, Vitiello, MV. Meta analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004; 27:1255–1273.

Pinto, Jr., Luciano, RibeiroDiretrizes Clínicas para o Diagnóstico e Tratamento da Insônia. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009. [Rio de Janeiro].

Rechtschaffen, A, Kales, AA manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep states of human subjects. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1977. [1968. Reprinted 1971, 1973].

CAPÍTULO 44

Insônia

Luciano Ribeiro Pinto, Jr.

Insônia é uma entidade clínica com etiopatogenia complexa e de difícil tratamento. Seja sintoma, síndrome ou doença, a insônia tem graves consequências sociais e profissionais, com prejuízo no desempenho diário, gerando alto custo para a sociedade.

O universo do insone depende de outros fatores que o fazem dormir mal. Transtornos intrínsecos e constitucionais modificam o funcionamento do sistema nervoso central, enquanto fatores extrínsecos cronificam e alteram cognitivamente a percepção que o insone tem de seu estado de sono, desenvolvendo, com o tempo, comportamentos e pensamentos inadequados.

CONCEITO

Insônia é um transtorno caracterizado pela dificuldade de iniciar ou manter o sono, ou ainda insatisfação com a qualidade do sono, resultando em sintomas diurnos, físicos e emocionais, com impacto no desempenho das funções sociais e cognitivas.

A insônia, independente de sua etiologia, está associada a uma gama de sintomas adversos, como distúrbios físicos, mentais e emocionais, como alterações do humor, ansiedade, irritabilidade, dificuldade de concentração e memorização. A insônia pode ser inicial, de manutenção ou terminal. Na insônia inicial, o paciente apresenta dificuldade para iniciar o sono, com duração superior a 30 minutos. A insônia de manutenção é caracterizada por despertares durante a noite, que podem ser de curta ou de longa duração. A insônia terminal tem como principal sintoma o despertar precoce. Comumente, essas três formas de insônia estão presentes em um mesmo paciente.

CLASSIFICAÇÃO

A insônia pode ser classificada em aguda ou crônica. A aguda dura menos de 4 semanas e, geralmente, surge como resposta a fatores estressores, de natureza psicogênica, médica ou ambiental. As insônias crônicas frequentemente levam o paciente a procurar o médico, uma vez que tendem a se desenvolver durante meses, anos ou por toda uma vida.

De acordo com os fatores etiopatogênicos, as insônias podem ser classificadas como primárias, associadas, secundárias e comórbidas. As primárias podem ser divididas em psicofisiológica, idiopática e paradoxal. Como será observado, esses três tipos de insônia se interagem na maioria das insônias primárias, e, dependendo do paciente, seus componentes fisiopatológicos estão presentes com intensidade diferente. Da mesma forma, os termos insônias associadas, secundárias e comórbidas, por sua vez, também se confundem, pois os agentes etiopatogênicos envolvidos são complexos e multifatoriais.

Insônia aguda, insônia transitória ou insônia de ajustamento

São insônias decorrentes de um fator precipitante causal, claramente identificável em uma pessoa com sono previamente normal sem queixas anteriores, devendo durar alguns dias ou, no máximo, 1 mês. O fator estressante precipitante pode ser psicológico ou físico, como, por exemplo, demissão, prova, viagem, diagnóstico de uma condição médica, hospitalização ou um ambiente de sono desconfortável. A insônia aguda caracteristicamente se resolve com a suspensão do fator estressor precipitante.

Insônias primárias

As insônias primárias têm duração mínima de 1 mês, não são causadas por outro transtorno mental, neurológico, clínico, por outro transtorno do sono, pelo uso de medicações, pelo abuso de substâncias ou por higiene do sono inadequada, facilmente identificável.

Ela apresenta, principalmente, sintomas de dificuldade de conciliar e/ou manter o sono, com despertares noturnos de longa duração, sono de má qualidade e sintomas diurnos, como fadiga e irritabilidade. Alguns pacientes apresentam paradoxalmente uma facilidade para adormecer em locais distintos do ambiente habitual de sono, como em hotéis, no laboratório de sono ou em situações monótonas não intencionais, como assistindo televisão na sala.

Embora sejam definidos três tipos de insônias primárias, como psicofisiológica, idiopática e paradoxal, os fatores envolvidos nas insônias crônicas são multifatoriais. A insônia psicofisiológica é denominada de insônia aprendida, cursando com um estado de hiperalerta cognitivo caracterizado por ansiedade relacionada com o ato de dormir. A insônia idiopática inicia-se na infância, persistindo durante a vida adulta, e há geralmente história familiar de insônia, o que sugere um forte fator constitucional e, talvez, genético. Já a insônia paradoxal tem como ponto essencial a presença de queixas subjetivas de sono de má qualidade e presença de sintomas diurnos de leve intensidade na ausência de alterações objetivas de sono no exame de polissonografia (PSG). A insônia paradoxal está relacionada com percepção inadequada do sono. Como será observado, o universo dos insones tem fatores que se interagem, como: componente constitucional, substrato neurobiológico (hiperalerta), componentes ansiosos, além de fatores comportamentais e cognitivos (percepção inadequada do tempo total de sono).

Insônias associadas ou comórbidas e secundárias

Definem-se insônias associadas quando predomina o sintoma insônia e ocorrem, paralelamente, outros fatores associados, os quais têm participação importante na manutenção da insônia. As insônias podem estar associadas a depressão, ansiedade generalizada, higiene do sono inadequada, condição médica, uso de substâncias e medicamentos. Outros transtornos do sono podem estar associados às insônias, tornando-se um fator complicador, não só no diagnóstico como no planejamento terapêutico desses casos. Tem-se como exemplo a apneia obstrutiva do sono, a fibromialgia e os transtornos do ritmo vigília-sono.

O termo insônia comórbida se confunde com insônia associada. Quando o agente causal é o principal fator responsável pela insônia, podemos dizer que se trata de uma insônia secundária. A característica principal da insônia secundária é a relação causal direta e temporal com o fator responsável por ela, que uma vez eliminado, ocorre, concomitantemente, o desaparecimento da insônia.

A seguir, será mostrado como esses diversos fatores se interagem e participam nessas formas de insônia sem que se atenha a separar em insônia associada, comórbida e secundária.

Higiene do sono inadequada

Higiene do sono inadequada é a prática de hábitos que não são adequados para uma boa qualidade de sono. Entre as práticas de má higiene de sono estão consumo de cafeína, nicotina e álcool no mínimo 6 horas antes de dormir, refeições pesadas à noite, atividade física vigorosa até 4 horas antes de dormir, atividade psicologicamente estressante à noite, horários inconstantes para dormir e acordar, cochilos longos ou próximos do horário do sono da noite.

Condição médica

O transtorno do sono está relacionado com alguma condição médica, como doenças infecciosas, transtornos metabólicos, hipertireoidismo, dor crônica e enfermidades neurológicas, como demências e Doença de Parkinson.

Uso de substância ou medicação

Nesse caso, o transtorno do sono está relacionado com o uso de droga ou substância, com ação estimulante no sistema nervoso central, como anfetaminas e alguns antidepressivos.

Transtornos mentais

Alguns transtornos mentais podem-se constituir em fator essencial em certas insônias, tendo uma relação causal e temporal. A evolução da insônia passa a ser paralela ao transtorno mental. Transtornos do humor como depressão, distímia, ciclotímia, transtorno bipolar, ansiedade, esquizofrenia e transtornos somatoformes são exemplos de transtornos mentais associados a insônia. Tratando-se a doença de base, em geral, há remissão da insônia.

Transtornos do humor

A comorbidade da insônia crônica com depressão e ansiedade é comprovada em diversos estudos epidemiológicos. Despertar precoce é o sintoma mais específico de depressão, enquanto na PSG, os achados mais comumente encontrados são: redução da latência REM, aumento da densidade dos movimentos oculares rápidos durante o sono REM, redução do tempo total de sono e despertar precoce.

Transtorno de ansiedade

Sintomas de sono fazem parte dos critérios diagnósticos de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Sintomas para iniciar e manter o sono são mais prevalentes do que os de manutenção do sono e despertar precoce nos transtornos ansiosos. Os sintomas de insônia se desenvolvem simultaneamente na maioria dos casos de TAG. Na PSG, pode-se ter aumento da latência de sono, com consequente redução da eficiência do sono.

Apneia obstrutiva do sono e insônia

Em 1973, foi descrita a associação entre insônia e apneia obstrutiva do sono em dois pacientes do sexo masculino com achados de despertares múltiplos crônicos e insônia. A esses achados, denominou-se síndrome da apneia do sono – insônia.

Pacientes portadores de insônia devem ser avaliados detalhadamente quanto a presença de sinais e sintomas respiratórios durante a noite, principalmente se a queixa de dificuldade de manter o sono ou despertar precoce predomina em seu quadro clínico. A prevalência de insônia em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é da ordem de 39%. Entre os portadores de insônia

com SAOS, destacam-se idosos e mulheres na menopausa, portanto a indicação de uma PSG em quadros de insônia pode identificar um número substancial de transtornos respiratórios. Hipnóticos, sedativos e álcool possuem propriedade depressora no centro respiratório, podendo piorar os distúrbios respiratórios relacionados com o sono.

Fibromialgia

A síndrome da fadiga crônica e da fibromialgia é condição clínica crônica caracterizada por fadiga física persistente, sono não reparador, dores musculares generalizadas e depressão. A PSG pode mostrar o padrão alfa/delta, caracterizado pela intrusão de ondas alfa no sono de ondas lentas.

A síndrome da fibromialgia afeta cerca de 2% da população, sendo mais de 80% mulheres, e uma fadiga debilitante afeta entre 76% e 81% desses pacientes. Além da sobreposição da fibromialgia com a síndrome da fadiga crônica, há ainda comorbidades com outras síndromes dolorosas regionais, como a desordem da articulação temporomandibular, síndrome do cólon irritável, enxaqueca e cefaleia tensional.

Não há causas específicas conhecidas. Alguns estudos demonstraram alterações autonômicas e imunológicas relacionadas com o ciclo circadiano sono-vigília, além de alterações em funções de neurotransmissores que afetam substância P, catecolaminas, serotonina e metabolismo neuroendócrino.

O tratamento da fibromialgia é feito com hidroterapia, exercícios físicos, alongamento, antidepressivos, ciclobenzaprina e terapia comportamental cognitiva.

Transtornos do ritmo circadiano

Transtorno da fase atrasada do sono

Consiste na incapacidade persistente para adormecer e acordar em horários convencionais, com início de sono e de despertar atrasados de 3 a 6 horas relativamente aos tempos de vigília e sono convencionais. A secreção da melatonina endógena está atrasada, ocorrendo tarde da noite ou na madrugada. O paciente tem dificuldade para iniciar o sono muitas vezes antes do horário de 2 até 6 horas da manhã, e quando está livre de qualquer restrição social, prefere acordar entre 10 horas da manhã e 1 hora da tarde. Os sintomas são crônicos, tendo início geralmente na infância, e tendem a persistir por toda a vida. O quadro clínico é bastante similar a uma insônia inicial, porém o sono é relatado como normal. Os pacientes são incapazes de avançar seus horários de sono, apesar de repetidas tentativas, e relatam uma história de uso crônico de drogas hipnóticas e sedativas. Essas pessoas são vespertinas, com maior vigília à noite e sonolência matinal. Essa síndrome pode estar associada ao baixo rendimento escolar, mau desempenho no trabalho, além de problemas sociais. O distúrbio de atraso de fase pode ser associado a transtornos mentais como depressão e bipolaridade.

O atraso de fase é comum em adolescentes e adultos jovens, com a prevalência relatada de 7%, e está associada ao gene Per-3, que predispõe esses indivíduos a maior vespertinidade.

Transtorno da fase avançada do sono

Essa síndrome é caracterizada por horários de sono 3 horas mais cedo do que estabelece a sociedade. Há um persistente início de sono e despertar precoces sem dificuldade de manter o sono. Comumente, o avanço de fase pode ser confundido com insônia terminal, devido ao despertar precoce. Os ritmos circadianos da temperatura e do cortisol também estão avançados em fase.

Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas, entidade clínica de natureza neurológica, caracteriza-se por manifestações sensitivas desagradáveis que acometem principalmente os membros inferiores, particularmente antes do adormecer, o que dificulta o início do sono. Os sintomas tendem a melhorar com a movimentação dos membros, obrigando o paciente a sair da cama e deambular. Geralmente, esse quadro é acompanhado de movimentos periódicos dos membros durante o sono, podendo fragmentá-lo com repercussões na qualidade do sono. O quadro de movimentos periódicos de membros inferiores pode ocorrer durante o sono, independentemente da existência de uma síndrome de pernas inquietas. Nesses casos, as repercussões no sono, como insônia, é discutível, devendo ser analisadas em cada caso. A síndrome das pernas inquietas é de natureza neurológica, estando associada a provável comprometimento de vias dopaminérgicas.

ETIOPATOGENIA DAS INSÔNIAS PRIMÁRIAS

Insônia primária, insônia associada, secundária e comórbida parecem ser um contínuo, com limites imprecisos, o que torna o diagnóstico das insônias bastante complexo e difícil, com várias matizes etiopatogênicas. O universo do insone é circundado de diversos fatores, como constitucionais ou genéticos, neurobiológicos, componentes ansiosos e depressivos, fatores psicossociais, comportamentos alterados e fatores cognitivos.

Fatores neurobiológicos – fatores predisponentes

Sugere-se quatro possíveis mecanismos neurobiológicos para o estabelecimento das manifestações clínicas da insônia: alteração dos mecanismos de homeostase sono-vigília, alteração do relógio circadiano, alteração dos mecanismos intrínsecos de controle do sono-vigília e hiperatividade do sistema de alerta com alterações de resposta ao estresse.

Alteração dos mecanismos de homeostase sono-vigília

Denomina-se processo “S” o mecanismo de controle do sono de natureza cumulativa, no qual a necessidade de sono aumenta durante a vigília. Essa pressão do sono aumenta proporcionalmente ao período de vigília prévia, sendo independente do ritmo circadiano. A adenosina, por exemplo, produto do metabolismo das células cerebrais, acumula-se durante a vigília e poderia, ultrapassando certo limiar de acumulação, favorecer o aparecimento de atividade de ondas lentas. Na insônia, haveria uma hipotética perturbação nesse controle homeostático do sono, com uma atenuação da pressão do sono durante o tempo passado em vigília, possivelmente associada a um defeito na percepção da necessidade de sono.

Alteração do relógio circadiano

De acordo com este modelo, a alteração primária seria uma disfunção no relógio circadiano, resultando em uma dessincronização nos horários de propensão ao sono-vigília, incompatibilizando-se com o sono normal.

Alteração dos mecanismos intrínsecos de controle do sono-vigília

O terceiro modelo fisiopatológico apresenta como evento primário uma alteração intrínseca nos sistemas de geração do sono e da vigília. O principal núcleo envolvendo a promoção do sono é o pré-óptico ventrolateral (VLPO) no hipotálamo, o qual é constituído por um grupo de células gabaérgicas, cujas projeções aparentemente coordenam a expressão dos estados de sono nas diversas regiões

cerebrais. A vigília, por outro lado, depende provavelmente de diversos sistemas ascendentes que incluem neuromoduladores como hipocretina, histamina, acetilcolina, noradrenalina e serotonina. A hiperatividade de qualquer um dos sistemas ativadores ascendentes, ou ainda uma redução da capacidade de inibição desses núcleos ativadores por disfunção do VLPO, é um mecanismo plausível para a insônia. Da mesma forma, a hiperatividade simpática poderia representar um significativo componente desse modelo. Sabe-se que o *locus ceruleus* e a hiperatividade noradrenérgica provavelmente representam destacado papel na atividade dos sistemas de vigília e na própria hiperatividade simpática diurna identificada nos pacientes com insônia.

Hiperatividade do sistema de despertar (mecanismo de resposta ao estresse)

As insônias crônicas são caracterizadas por um estado conhecido como hiperalerta, que leva à ativação do sistema nervoso simpático, com níveis elevados de catecolaminas, alta taxa metabólica basal, elevação da temperatura corporal, reduzida variabilidade da frequência cardíaca e aumento de frequências beta no eletroencefalograma. Essa resposta desmesurada ao estresse se deve a uma disfunção do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) com aumento da atividade do fator de liberação da corticotropina (CRF). De acordo com esse modelo, essa hiperatividade ocorreria por tendência genética associada à exposição precoce a eventos estressogênicos. A exposição repetida ao longo da vida levaria ao desenvolvimento de uma amplificação da resposta ao estresse (talvez por alterações secundárias no hipocampo), com desenvolvimento de dificuldade marcante para dormir durante ou após período de estresse. A favor desse modelo, evidências foram observadas de aumento da concentração plasmática em pacientes portadores de insônia, de elementos resultantes do metabolismo do eixo HPA, como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o cortisol. Os insones teriam uma hiperfunção do eixo HPA também durante o dia, sugerindo que a insônia seria uma doença que existe durante as 24 horas, e não apenas à noite.

Essa ativação somática e cortical contribui para manter funcionantes os processos cognitivos durante o sono, embotando assim a capacidade de distinção entre sono e vigília e distorcendo a percepção do início e da duração do sono, importantes características da insônia.

Componente psicossocial nas insônias – fatores desencadeantes e perpetuantes

São os fatores desencadeantes e perpetuantes que darão origem ao sintoma e o manterão durante muito tempo, não raramente durante toda uma vida. Esses fatores sociais geralmente constituem mudanças de ciclo de vida, como casamento, separações, nascimento de filhos, perda de familiares ou entes queridos, mudanças profissionais ou econômicas, doenças, próprias ou de familiares. Dessa forma, nas mulheres, é muito comum o início da insônia com o aparecimento da menopausa, importante fase da mulher, quando ocorrem mudanças físicas, hormonais e psicológicas, envolvendo aspectos familiares e afetivos.

Todos estes fatores analisados levam a mudanças comportamentais e, principalmente, a modificações cognitivas com pensamentos inadequados, e o foco de atenção passa a ser a sensação ou a percepção de que já não consegue dormir, permanecendo sempre em estado de alerta durante as 24 horas.

Estratégias desadaptativas são desenvolvidas pelo insone, com intuito de obter mais sono, especialmente tempo excessivo na cama e ocorrência de comportamentos diferentes de sono na cama/quarto.

Os insones apresentam uma ativação cognitiva, com estado de alerta mental caracterizado por pensamentos intrusivos relacionados com problemas domésticos ou profissionais, preocupações excessivas com o dia seguinte ou revisão quase compulsiva do que aconteceu no dia anterior. A

ativação emocional se caracteriza por emoções negativas, desespero ou raiva, traços de personalidade como perfeccionismo, ansiedade ou ainda distúrbios de humor, como depressão. As cognições disfuncionais são caracterizadas por preocupações sobre falta de sono e suas respectivas causas.

Fatores cognitivos – a percepção do sono

Entre os diversos mecanismos envolvidos na etiopatogenia das insônias, como fatores neurofisiológicos, já bem estabelecidos na literatura, deve-se considerar mecanismos neurocognitivos decorrentes de modificações na percepção do estado de sono. Sabe-se que insones tendem a subestimar o tempo total de sono durante a noite, diferentemente de indivíduos normais que, por outro lado, muitas vezes referem ter dormido mais do que objetivamente acontece.

Entender a percepção do sono é extremamente difícil, uma vez que envolve fatores biológicos e psicológicos. O estado de hiperalerta observado nos insones talvez seja o fator biológico mais conhecido e aceito. Algumas estruturas do sistema nervoso central poderiam estar envolvidas nesse estado de hiperalerta, como a amígdala e o eixo HHA, gerando aumento de ritmos rápidos na atividade elétrica cerebral. Porém, os mecanismos psicológicos são aqueles que talvez exijam maior complexidade de conhecimentos, uma vez que envolvem processos cognitivos, como percepção. Diversos fatores podem modificar essa percepção do sono, desde situações emocionais, físicas e mesmo ambientais. Entender esses mecanismos cognitivos tem importância não somente no estudo etiopatogênico das insônias, mas também no direcionamento da melhor terapia a ser utilizada, como é o caso da Terapia Comportamental Cognitiva, com o objetivo de, além da mudança de comportamentos, reestruturar esses aspectos cognitivos.

A experiência médica tem demonstrado que mais do que fazer o paciente dormir, é preciso fazê-lo perceber que está dormindo. Entende-se que, na etiopatogenia da insônia primária, o grande fator responsável pela perpetuação da insônia é o componente cognitivo, associado a comportamentos alterados e cristalizados durante o tempo. Estudos com PSG e percepção do sono mostraram que o tempo total de sono dos insones é praticamente igual ao de voluntários normais, indicando que insones subestimam o tempo total de sono durante a noite.

AVALIAÇÃO DO INSONE

Avaliação médica

A avaliação do insone deve ser ampla, abrangendo aspectos médicos, psicológicos e sociais. Na avaliação médica, deve-se seguir um roteiro de diagnóstico, iniciando-se com uma anamnese, rigorosa e detalhada, com um relato minucioso da história dos sintomas, como início e cronificação da insônia, tratamentos já efetuados e repercussões durante o dia, como sonolência excessiva, cansaço, fadiga, redução de atenção, concentração e memória. Deve-se investigar antecedentes e o grau atual de ansiedade e depressão.

Início dos sintomas

A avaliação do insone começa em saber quando e como se iniciou seu sintoma, se recentemente ou se já há muitos anos. É importante saber se houve algum fato associado ao início da insônia, o que chamamos de fator desencadeante. Em quase todos os pacientes identifica-se um fato que desencadeou o sintoma, podendo ser de natureza familiar, como casamento, separação, nascimento de um filho, problemas com o cônjuge ou com os filhos; de causa afetiva, profissional, econômica, doenças, mudanças de vida e moradias. Observa-se que é muito comum os insones dizerem que, embora sempre dormiram mal, foi após um determinado fato que seus sintomas pioraram.

Curso dos sintomas

Os sintomas podem, no decurso do tempo, apresentar períodos de piora ou melhora, porém a insônia tende sempre a piorar com o passar do tempo, cristalizando os sintomas, criando comportamentos e pensamentos inadequados. Comumente, os fatores desencadeantes continuam presentes, ou de maneira real ou no seu imaginário.

Tratamentos já efetuados

Todos os tratamentos efetuados devem ser pesquisados e anotados, sejam farmacológicos ou não. Terapias, tempo e tipos, acupuntura, homeopatia e os assim chamados tratamentos alternativos. Todos os tipos de medicamentos utilizados devem ser mencionados, como hipnóticos, tranquilizantes, principalmente benzodiazepínicos, antidepressivos e fitoterápicos. Indagar sobre seus resultados, efeitos colaterais, dependência e tempo de uso. Tratamentos psiquiátricos anteriores devem ser investigados, uma vez que frequentemente envolvem uso de medicamentos além de psicoterapias.

Hábitos diurnos

Deve-se saber como o paciente se comporta durante o dia e como ele se sente. Como é a sua produtividade social e profissional, fadiga, sonolência, estado de humor, irritabilidade e concentração. Devem-se investigar todas as suas atividades durante o dia, como horário de trabalho ou estudo, início e término, hora de almoço, jantar e de atividade física.

Hábitos noturnos

Hábitos noturnos e comportamentos na cama devem ser investigados, como: o que acontece após o jantar; quais são as principais atividades até a hora de ir para a cama e a que horas isso acontece; se este hábito é regular ou acontece de maneira muito irregular; após se deitar, quais são as atividades na cama, apaga-se a luz e tenta adormecer ou fica lendo e vendo TV, e por quanto tempo; rituais realizados esperando o sono chegar; quanto tempo demora para dormir, lembrando-se que o tempo normal para dormir, embora seja subjetivo, é de até 30 minutos. Um interrogatório sobre toda a noite é fundamental. Quantos despertares acontecem durante a noite e por quanto tempo o paciente permanece acordado, e se apresenta dificuldade em retomar o sono, permanece na cama ou, caso se levante, o que faz. Deve-se saber a que horas desperta e levanta, como acorda, o que sente com relação à noite e ao sono, a percepção do tempo total de sono e investigar com o companheiro a existência de ronco e de movimentos de pernas.

Condições do quarto

Deve-se perguntar sobre as condições da cama, colchões, travesseiros, número de pessoas que dormem na mesma cama, luminosidade, ruídos, temperatura, presença de TV, computador e aparelho de som no quarto.

Hábitos, atividade física, lazer e vícios

Deve-se investigar com detalhes todos os hábitos apresentados pelo insone, no que se refere à dependência ao cigarro, álcool e eventualmente uso de outras drogas. A prática de atividade física deve ser questionada quanto à sua frequência e horário e estar atento, principalmente, se realizada à noite. É importante também pesquisar a qualidade de vida desses pacientes, particularmente no que se refere a lazer e rede social.

Avaliação psicossocial

Após a avaliação médica, o paciente com insônia deve ser avaliado sob o ponto de vista psicossocial, com importante investigação quanto às condições profissionais, familiares e sociais, fazendo sempre as interações dessas condições com os fatores desencadeantes e perpetuadores da insônia. Essa avaliação tem um enfoque sistêmico, no qual o sintoma da insônia é visto dentro de um contexto de vida do próprio paciente, qual a função do mesmo, o que ele sustenta ou encobre.

Exames subsidiários

Recomenda-se que todo insone deva, quando necessário, ser submetido a exames complementares quando existir a suspeita de alguma doença sistêmica.

Questionários

Recomenda-se a utilização de questionários de sono para se ter um perfil dos hábitos do paciente. O emprego do diário de sono é fundamental para a Terapia Comportamental Cognitiva ([Figura 44.1](#)).

Diário do Sono							
DIA	01	02	03	04	05	06	07
dia da semana → dia do mês →							
Ontem me levantei às _____ hs							
Consegui dormir às _____ hs							
Acordei _____ vezes durante o sono							
Hoje acordei às _____ hs							
Saí da cama às _____ hs							
Devo ter dormido _____ hs							
Acordei: 1. péssimo, 2. mal 3. mais ou menos 4. bem, 5. muito bem							
Meu sono foi: 1. péssimo, 2. mal 3. mais ou menos 4. bem, 5. muito bem							
Ontem durante o dia: 1. péssimo, 2. mal 3. mais ou menos 4. bem, 5. muito bem							
Ontem eu: Não cochilei [0] ou Cochilei _____ vezes							

FIGURA 44.1 Modelo de diário de sono.

Indicação da polissonografia nas insônias

É um exame extremamente valioso, uma vez que a realização sistemática em todos os insones tem demonstrado que eles apresentam uma má percepção do sono em graus variáveis. A avaliação da percepção do sono é baseada na informação subjetiva do tempo total de sono percebida pelo paciente e comparada com o tempo objetivo obtido pela PSG. O fato de se saber que o insone está dormindo mais do que percebe tem efeitos terapêuticos importantes, como será observado a seguir, na descrição das técnicas cognitivas que são utilizadas na Terapia Comportamental Cognitiva. Estudos têm demonstrado que o componente cognitivo nas insônias é parte importante na estruturação da personalidade do insone. Além da análise da percepção do sono, a PSG pode evidenciar outros transtornos intrínsecos, como apneia obstrutiva do sono e presença de movimentos periódicos de membros, fatores complicadores das insônias.

O exame de PSG deve seguir as normas já estabelecidas nos diversos consensos e manuais. Além

Deve-se evitar realizar a PSG na vigência de medicamentos como benzodiazepínicos e, também, deve-se postergar esse exame até a sua retirada completa e distante dos sintomas de abstinência que poderão advir.

A actigrafia produz estimativas de sono baseada em medidas dos movimentos corporais, mostrando indiretamente períodos de sono e vigília por longos períodos de tempo. A actigrafia pode ser indicada no diagnóstico diferencial entre insônia e transtornos do ritmo circadiano.

Conclui-se que a abordagem diagnóstica das insônias deve seguir uma visão sistêmica, avaliando-se todo os fatores que constituem o universo dos insones, como: fatores genéticos e constitucionais; fatores biológicos, tendo como núcleo principal o estado de hiperalerta; a participação do binômio ansiedade/depressão; fatores psicossociais, que levarão cronicamente a comportamentos modificados e alterações cognitivas e de pensamentos, com percepção inadequada do sono (Figura 44.2).



A maioria dos hipnóticos utiliza mecanismo que envolve o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico

(GABA). O GABA está presente em grandes quantidades no sistema nervoso central, sendo um dos maiores neurotransmissores inibitórios. A ação gabaérgica é proporcionada, principalmente, pelo sub-receptor GABA-A. Devido a ampla distribuição dos receptores GABA no sistema nervoso central, as drogas agonistas podem produzir uma variedade de ações farmacológicas, como anticonvulsivante, miorrelaxante, ansiolítica e amnésica. Portanto, para a escolha de uma medicação hipnótica, pode-se eleger uma droga com o perfil indutor do sono predominantemente.

Hipnóticos agonistas seletivos de receptores GABA-A

Zolpidem

O zolpidem é o hipnótico de escolha no tratamento da insônia. É uma imidazopiridina desenvolvida em 1980, sendo o primeiro agonista $\alpha 1$ seletivo. O zolpidem é rapidamente absorvido (aproximadamente uma hora) e apresenta meia-vida curta. Picos de concentração plasmática ocorrem 1,6 horas após a tomada. A dose terapêutica é de 5 a 10 mg, sendo a sua metabolização hepática e eliminação renal.

Embora o uso de indutores de sono seja recomendado para o tratamento da insônia crônica por apenas 1 mês, os estudos clínicos sugerem que o zolpidem persiste efetivo e seguro no uso prolongado, ou seja, superior a 35 dias.

O zolpidem pode ser utilizado a longo prazo, de modo racional em uso descontinuado, de acordo com as necessidades do paciente, sem o aparecimento de insônia rebote ou tolerância e ausência de prejuízo psicomotor no dia seguinte.

O zolpidem de liberação prolongada (zolpidem MR), ainda não disponível no Brasil, é uma nova formulação utilizada em pacientes com dificuldade em manter o sono. Essa formulação é apresentada em comprimidos de liberação imediata e outra prolongada, que mantém concentrações plasmáticas sustentadas após três a seis horas da ingestão. Reduz despertares após o início do sono com a mesma meia-vida de eliminação do zolpidem tradicional sem provocar efeitos residuais, no dia seguinte, na função cognitiva ou psicomotora.

Zopiclona

A zopiclona é um hipnótico recomendado para o tratamento da insônia. É uma ciclopirlolona que difere do zolpidem por um tempo maior de meia-vida (5,3 horas) e por também atuar nos receptores que contém subunidades $\alpha 1$ e $\alpha 2$. Ela é prontamente absorvida no trato gastrointestinal, com pico de concentração plasmática em torno de 0,5 a 2 horas. A dose recomendada é de 3,7 a 7,5 mg. Poucos efeitos após a retirada foram descritos, entretanto efeitos residuais no dia seguinte podem ser atribuídos à sua meia-vida longa.

Zaleplona (não disponível)

A zaleplona é uma pirazolopirimidina que apresenta ligação ao receptor $\alpha 1$, sendo um hipnótico recomendado para o tratamento da insônia. É rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, com pico de concentração plasmática em torno de 1 hora. A dose recomendada é 10 mg, e sua meia-vida é de aproximadamente 1 hora. Por essas características, a zaleplona é indicada para a indução do sono, porém com pouco efeito na manutenção deste. A zaleplona já esteve mercado brasileiro, sendo retirado, o que limita o seu uso em nosso meio.

Eszopiclone (não disponível)

O eszopiclone é uma ciclopirlolona isômera da zopiclona recomendada para o tratamento da insônia. É rapidamente absorvido e apresenta meia-vida relativamente longa. A dose deve ser individualizada, variando de 1 a 3 mg ao deitar. O eszopiclone ainda não está disponível no mercado brasileiro.

Indiplon (não disponível)

O indiplon é uma pirazolopirimidina semelhante ao zolpidem, com seletividade para receptores contendo a subunidade $\alpha 1$. É um hipnótico recomendado para o tratamento da insônia, porém ainda não está disponível. Apresenta a formulação de liberação imediata (indiplon IR) indicada para insônia inicial e uma formulação de liberação controlada (indiplon MR) com duração de 6 a 8 horas, sendo indicada para pacientes com queixa de dificuldade em manter o sono. A dose recomendada é de 15 a 30 mg ao deitar. Às custas de sua meia-vida curta, os estudos demonstram que o indiplon não apresenta efeitos residuais no dia seguinte e persiste efetivo na redução da latência do sono e dos despertares noturnos mesmo após 3 meses de uso contínuo. Esses efeitos também foram observados em idosos, e a retirada abrupta do indiplon de liberação imediata não causou sintomas ou insônia rebote mesmo após o uso contínuo por 3 meses.

Antidepressivos

Trazodona

A trazodona é recomendada no tratamento da insônia. Pertence ao grupo farmacológico dos inibidores da recaptação da serotonina, tendo uma ação antagonista nos receptores adrenérgicos $\alpha 1$, 5-HT_{1A} e 5-HT₂. A trazodona suprime levemente sono REM e melhora continuidade do sono.

Doxepina

A doxepina é um antidepressivo tricíclico com efeito antagonista em receptor H_{1/2} de histamina e se mostrou eficaz, quando usado em pequenas doses (1 a 6 mg), no tratamento de insônia sem causar efeitos residuais e anticolinérgicos clinicamente significativos.

Mirtazapina

É um antidepressivo atípico cujo mecanismo de ação se dá por meio do aumento da atividade noradrenérgica por ação antagonista nos receptores alfa-2 adrenérgicos e bloqueio inespecífico da recaptação serotoninérgica. A mirtazapina é um antagonista 5HT_{2A} e 5HT_{2C} e 5-HT₃ pós-sináptico com efeitos sedativos e ansiolíticos. Sua atividade antirreceptores histamínicos H₁ explica o forte efeito sedativo, sendo o mais sedativo entre os antidepressivos atuais. A dose recomendada é de 7 a 30 mg.

Amitriptilina

Apresenta efeitos sedativos importantes devido ao perfil anticolinérgico, anti-histamínico, antialfa₁ e pelo bloqueio dos receptores 5HT_{2A} e 5HT_{2C}. Os efeitos sedativos são imediatos, precedendo aos efeitos antidepressivos, diminuindo após algumas semanas de tratamento. Não existem estudos de longa duração documentando a eficácia e a segurança da amitriptilina no tratamento da insônia. As doses recomendadas são de 12,5 a 50 mg.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZDs) se ligam inespecificamente às subunidades alfa-1 e alfa-2 do receptor GABA-A pós-sináptico e com qualquer subunidade do tipo gama. Os BZD aumentam a afinidade do receptor GABA-A pós-sináptico pelo GABA endógeno, aumentando a intensidade e a duração dos efeitos inibitórios via potencialização dos canais do íon cloro. A ligação à subunidade alfa-1 é responsável pelo efeitos hipnóticos e cognitivos, enquanto a ligação à subunidade alfa-2 é responsável pelo efeito ansiolítico, anticonvulsivante e miorrelaxante.

A suspensão de BZD pode levar ao reaparecimento da insônia e efeito rebote, com piora dos sintomas para níveis superiores ao que o paciente apresentava antes do tratamento, ansiedade e a intensidade do quadro depende do perfil psíquico do paciente. A descontinuidade lenta e gradual, com suporte médico, é recomendada na retirada dos BZD. A abstinência à retirada de BZD depende de vários fatores. Muitos usuários crônicos conseguirão descontinuar com sucesso o tratamento, desde que isso seja feito com técnica adequada.

Abuso da medicação costuma ocorrer em usuários crônicos. Tolerância, ou seja, o aumento progressivo da dosagem do BZD também depende diversos fatores, porém existem pacientes que a despeito de usarem BZD por longos períodos não desenvolvem tolerância.

O uso de BZD pode exacerbar transtornos ventilatórios obstrutivos do sono, sedação, quedas, confusão e amnésia. BZD estão contraindicados em pessoas com problemas de droga-adição, abuso de álcool, gravidez e em indivíduos cujo trabalho possa requerer que eles acordem prontamente e tomem decisões rápidas.

A retirada dos BDZ deverá ser gradual e sempre associada ao emprego de outros fármacos, como zolpidem, zopiclona, trazodona ou mirtazapina, com o objetivo de atenuar os sintomas que compõem a síndrome de abstinência, que dependem de diversos fatores, como idade, traços de personalidade, tipo de BZD usado, dose e tempo de uso. Os sintomas que surgem no período de retirada dos BZD por vezes podem ser de natureza cardiovascular, como taquicardia e lipotímia; digestório, como diarreia e epigastralgia; neurológico, como tremores e vertigens; mental, como ansiedade e pânico; e, obviamente, pode ocorrer piora da insônia. Tais sintomas podem persistir até 30 dias após a retirada do BZD.

Agonistas do receptor de melatonina (não disponíveis)

Ramelteon

É um agonista com elevada seletividade para receptores de melatonina MT1 e MT2. A dose recomendada de 8 mg é rapidamente absorvida (0,75 a 0,94 hora) e apresenta meia-vida de 1,3 hora. Pela meia-vida curta, o ramelteon é indicado exclusivamente para o tratamento da insônia inicial, não sendo eficiente na continuidade do sono. Ramelteon mostra-se seguro quanto aos efeitos cognitivos no dia seguinte, como também não causando insônia rebote na retirada após o uso crônico e não tem demonstrado potencial de abuso ou dependência.

Agomelatina

É um antidepressivo com ação agonista de receptores da melatonina 1 e 2 e antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}. Pelo efeito agonista melatoninérgico, a agomelatina apresenta potencial regulador no ciclo vigília-sono de pacientes deprimidos, o que também contribui para a melhora da depressão. O uso da medicação na dosagem de 25 a 50 mg mostra melhora na qualidade do sono por reduzir a latência do mesmo, reduzir despertares e pode aumentar o sono de ondas lentas.

Novos agonistas GABA (não disponíveis)

Tiagabina é um inibidor da recaptação do GABA, permitindo que este permaneça no sítio de ação por um período prolongado. Apesar de aprovada, primariamente, como um anticonvulsivante, pelo mecanismo de ação descrito, apresenta efeitos no sono semelhantes ao gaboxadol, favorecendo a manutenção do sono e aumento de sono de ondas lentas.

Outros fármacos

Anti-histamínicos e fitoterápicos como a valeriana são opcionais no tratamento da insônia. Os antipsicóticos não são recomendáveis no tratamento da insônia primária ([Quadro 44.1](#)).

Quadro 44.1 Estratégias terapêuticas nas insônias: escolha do medicamento

Hipnótico de primeira escolha (padrão): agonistas seletivos GABA-A (zolpidem)

Outros hipnóticos recomendados: zopiclona, eszopiclona^{*}, indiplon^{*} e ramelteon^{*}

Antidepressivos sedativos recomendados: trazodona, mirtazapina e doxepina

Medicamentos opcionais: clonazepam, midazolam, nortriptilina, amitriptilina e valeriana

* Não disponíveis no mercado brasileiro.

* Não disponíveis no mercado brasileiro.

* Não disponíveis no mercado brasileiro.

TERAPIA COMPORTAMENTAL COGNITIVA PARA INSÔNIA (TCCI)

A TCCI é atualmente o tratamento de escolha para pacientes com insônia primária, tanto isoladamente quanto em associação à terapia farmacológica. Ela apresenta como vantagem com relação ao tratamento farmacológico o baixo risco de efeito colateral e a melhora a longo prazo, embora a resposta clínica seja mais rápida com o tratamento medicamentoso. Entretanto, a indicação desse tipo de tratamento ainda é limitada em função do número restrito de profissionais treinados para sua aplicação, pelo alto custo do tratamento quando aplicado individualmente, pela ideia que se faz de que a medicação seja mais efetiva e também por ser uma modalidade terapêutica pouco conhecida na área dos transtornos do sono. Cerca de 70% a 80% dos pacientes com insônia primária crônica se beneficiam com essa abordagem terapêutica, e 30% tornam-se assintomáticos. Há também dados mostrando que a TCCI pode ser eficaz no tratamento de insônias secundárias e no tratamento de idosos.

A TCCI procura identificar e corrigir padrões de pensamentos conscientes e inconscientes, baseando-se na premissa de que a inter-relação entre cognição, emoção e pensamento está implicada no funcionamento do ser humano. A nova aprendizagem é conseguida por meio de técnicas específicas para cada patologia.

Os fatores precipitantes e principalmente os perpetuantes serão alvo da TCCI, que é uma abordagem terapêutica que se baseia em três premissas fundamentais: a cognição afeta o comportamento, podendo ser monitorada e alterada, e a mudança comportamental desejada pode ser

efetuada por meio da mudança cognitiva. Ela se foca nas conexões entre o que uma pessoa pensa sobre si mesma ou sobre a situação (a parte cognitiva) e como isso afeta a maneira como ela age (a parte comportamental). A insônia só se tornará crônica se houver aspectos perpetuadores, geralmente presentes no início de sua manifestação e que são consequência da forma como a pessoa lida com seus problemas.

Os elementos perpetuadores são divididos em quatro categorias:

- A primeira é chamada ativação e pode ser de três tipos: ativação fisiológica (tensão muscular excessiva); ativação cognitiva (alerta mental com pensamentos intrusivos relacionados com problemas domésticos ou profissionais); ativação emocional (tristeza, raiva, perfeccionismo e neuroticismo e depressão).
- Fazem parte da segunda categoria de fatores perpetuadores as cognições disfuncionais, que incluem preocupações sobre a falta de sono e suas respectivas causas, ruminações sobre as consequências da insônia, falsas expectativas e crenças equivocadas sobre como favorecer o sono. O esforço que o insone faz para conseguir dormir acaba por agravar o estado de ativação.
- Os hábitos mal adaptativos, terceira categoria do modelo, abrangem uma série de estratégias de que o insone lança mão para lidar, com a situação, por exemplo, ficar mais tempo na cama, não ter regularidade nos horários de deitar e levantar, tirar cochilos para compensar a falta de sono ou realizar atividades na cama, como ler ou assistir televisão, o que o mantém em estado de hipervigilância.
- A quarta categoria inclui uma série de consequências, como perturbações de humor, fadiga, déficit de desempenho e dificuldades de relacionamento, que reforçam as cognições disfuncionais, aumentando a ativação e potencializando ainda mais a insônia.

Componentes da TCCI

A literatura traz manuais para guiar o tratamento com um nível de descrição suficientemente articulado, que permite que terapeutas de outras áreas e qualquer outro profissional devidamente treinado possam fornecer um atendimento validado sobre TCCI. A TCCI se baseia em três estratégias básicas, educacionais, comportamentais e cognitivas, que visam libertar o insone do círculo vicioso ao qual está condicionado. A TCCI é constituída de medidas de higiene do sono, controle de estímulos, restrição de tempo na cama e de sono, técnicas de relaxamento e reestruturação cognitiva. Essa ordem de apresentação não é necessariamente empregada no desenvolvimento da terapia. Todas são igualmente importantes, sendo que o conjunto delas é que poderá trazer os primeiros benefícios ao paciente com insônia, em uma abordagem multicomponente. O tratamento tem um tempo limitado e definido, com quatro a oito sessões, com 50 minutos para abordagem individual e 90 minutos para abordagem grupal. É uma terapia com sessões estruturadas, focal e diretiva, na qual o paciente tem papel ativo e é corresponsável pelo seu tratamento.

Componente educacional

Este componente envolve basicamente princípios da higiene do sono. A variedade de estilos de vida e o meio ambiente podem levar o indivíduo a ter uma qualidade de sono muito ruim. Não é eficaz como monoterapia, mas é considerada parte integrante da TCCI, sendo uma intervenção psicoeducacional que ensina como uma variedade de comportamentos pode influenciar a qualidade do sono. Permite ao paciente aumentar seu conhecimento sobre o sono e pode facilitar a aceitação do tratamento, aumentando a aliança terapêutica.

Componente comportamental

Os insones, em sua maioria, desenvolvem estratégias e rituais na tentativa de lidar com suas dificuldades para adormecer e minimizar as repercussões que acreditam sentir no dia seguinte. Geralmente, ficam muito tempo na cama tentando dormir ou compensando as horas não dormidas. Ao longo do tempo, esses comportamentos passam de fato a comprometer o sono, perpetuando a insônia. Portanto, a terapia comportamental envolve controle de estímulos e restrição de tempo na cama e de sono. No controle de estímulos, limita-se o tempo de vigília e os comportamentos permitidos no quarto e na cama ou horário de dormir. Tem a intenção de fortalecer as associações entre as pistas para o sono, com um sono rápido e bem consolidado.

Higiene do sono

Trata-se de uma intervenção psicoeducacional que contém informações básicas sobre sono e higiene do sono. Investigam-se os hábitos de vida dos pacientes para melhor orientá-los na identificação dos fatores disfuncionais e auxiliá-los nas mudanças a serem sugeridas ([Quadro 44.2](#)).

Quadro 44.2 Recomendações que compõem a higiene adequada do sono

1. Avaliar condições do quarto como conforto, temperatura, ruídos e cuidar para que o mesmo seja silencioso, arejado, limpo e, principalmente, organizado
2. Estabelecer horários regulares de sono tanto para ir dormir como para acordar
3. Não ir para a cama sem sono e tentar adormecer
4. Não passar o dia preocupando-se com a hora de ir dormir
5. À noite, não ficar controlando o passar das horas no relógio
6. Evitar ingestão de estimulantes como café, cigarro, drogas, chá preto, bebida à base de cola, chocolate, guaraná próximo do horário de dormir. Recomenda-se um espaço de 4 a 6 horas antes do horário de dormir
7. Procurar jantar comida leve até 2 horas antes de dormir
8. Não fazer uso de álcool à noite
9. Evitar excesso de líquido antes de dormir
10. Evitar tomar banho próximo do horário de dormir, se isto o deixar em estado de alerta
11. Realizar atividade física regularmente, de preferência no horário da manhã ou, no máximo, até às 16 horas

Controle de estímulos

Consiste em instruir o paciente a estabelecer um ritmo de sono-vigília mais adequado, limitando-se o tempo de vigília e os comportamentos permitidos no quarto/cama. Esta técnica visa fortalecer as associações entre pistas para o sono e um sono rápido e bem consolidado ([Quadro 44.3](#)).

Quadro 44.3 Instruções que compõem a técnica de controle de estímulo

1. Não permanecer no quarto durante o dia e, menos ainda, à noite enquanto estiver acordado
2. Ir para a cama apenas quando estiver com sono

3. Evitar qualquer comportamento diferente de dormir ou fazer sexo no quarto/cama
4. Ao se sentir incapaz de dormir, levantar e ir para outro ambiente
5. Retomar alguma atividade relaxante em ambiente com pouca luminosidade e voltar para a cama apenas quando estiver sonolento novamente
6. Manter um horário fixo para acordar, 7 dias por semana, independentemente da quantidade de sono obtida
7. Não cochilar ou deitar, em hipótese alguma, durante o dia
8. Retirar TV, relógio, som e computador do quarto
9. Não se alimentar, ler, trabalhar, assistir TV ou usar computador no quarto/cama
10. Recomenda-se o uso de uma “agenda de preocupações” na qual deverão ser anotadas todas as preocupações e pendências para o dia seguinte. Procure fazer essas anotações antes de sentir sono
11. Tente aprender com essa estratégia a tranquilizar seus pensamentos, substituindo os negativos por positivos e racionalizando suas emoções
12. Nunca insista em tentar dormir e, muito menos, compensar horas de sono
13. Se não conseguir dormir em 30 minutos, tempo considerado normal, sair da cama imediatamente e também do quarto e iniciar alguma atividade prazerosa e relaxante em ambiente, de preferência, com pouca luminosidade
14. Só volte para a cama quando estiver com sono novamente e repita o passo acima quantas vezes for necessário

Técnica de restrição de tempo na cama e de sono

O objetivo desta terapia é consolidar o sono por meio da restrição do tempo que o paciente passa na cama ao período médio do sono, com base no diário do sono e da PSG. Essa técnica cria um leve estado de privação de sono, podendo, inicialmente, ocasionar sonolência diurna, mas, ao mesmo tempo, propicia a consolidação do sono, facilitando o adormecer, melhorando a eficiência do sono, reduzindo a latência e a variabilidade entre as noites. Não se recomenda período inferior a 4 ou 5 horas de sono, e devem-se fazer os ajustes necessários de tempo na cama, conforme respostas do paciente ao tratamento proposto. Se o paciente ultrapassar 90% de eficiência do sono, aumenta-se o prazo em 15 minutos na cama, e se a eficiência for inferior a 85%, esse prazo é diminuído em 15 minutos.

Técnicas de relaxamento

O objetivo de se ensinar este treino de relaxamento é deixar o paciente informado da tensão e hipervigilância que mantém durante o dia. No relaxamento progressivo, o paciente é orientado a tensionar e relaxar os grandes grupos musculares de modo sequencial. Outra técnica de relaxamento é o *biofeedback*, que monitora variáveis fisiológicas do paciente, como tensão muscular, temperatura cutânea, frequência cardíaca, pressão arterial e resposta eletrodérmica.

Componente cognitivo

Os pacientes com insônia preocupam-se em demasia com as consequências das noites mal dormidas no dia seguinte e desenvolvem pensamentos indesejados, passando a ruminá-los. Possuem também pensamentos negativos, veem o mundo de maneira descolorida e têm crenças irracionais sobre a insônia e suas consequências. A TCCI ajuda os pacientes a questionarem a validade dessas crenças, o que os leva a diminuir a ansiedade e o alerta associado à insônia. Existem três etapas para se atingir

esses objetivos: identificar as distorções cognitivas; confrontar e explorar sua validade e começar a substituí-las por pensamentos e ações mais racionais.

Técnica da intenção paradoxal

Esta técnica reduz a ansiedade antecipatória ao medo de tentar dormir e não ser capaz de fazê-lo, pois os insones, em geral, acreditam ter perdido a capacidade natural de adormecer. A instrução é para irem para cama e se manterem acordados, sem tentar dormir, Isso os deixa mais relaxados e desobrigados de dormir e, em consequência, o sono chega mais rapidamente.

Terapia cognitiva na percepção inadequada do sono

Trabalha-se a relação entre a percepção subjetiva que o paciente tem do tempo total de sono, comparada com o tempo total do sono, obtido por meio da PSG. A intenção dessa abordagem é levar aos pacientes dados objetivos da eficiência do sono, obtidos pela PSG, e fazê-los compreender que estão dormindo mais do que conseguem perceber. Essa técnica também os deixa mais relaxados e despreocupados com a quantidade de sono que consideravam necessária, e eles passam a dormir com mais facilidade ao compreenderem e assimilarem essa nova realidade.

Reestruturação cognitiva

Baseia-se principalmente nos sintomas cognitivos que podem ocasionar ou manter a insônia. Em geral, os insones se preocupam com as consequências da insônia, queixam-se de pensamentos indesejados e negativos, ruminam suas preocupações e criam crenças irracionais sobre a insônia. Por isso a terapia cognitiva é recomendada, pois ajuda os pacientes a questionarem a validade dessas crenças, levando a diminuição da ansiedade e alerta associados à insônia. Trabalham-se preocupações, ruminação de pensamentos, falsas atitudes, crenças irracionais sobre sono e amplificação de suas consequências, falsas ideias sobre as causas da insônia, descrença nas práticas de indução do sono e em sua própria capacidade de obter sono. Deve-se fazer o paciente ressignificar o sintoma da insônia, lembrando que a maneira como pensamos ou julgamos os fatos é que determina o que sentimos (Tabela 44.4).

Quadro 44.4 Estratégias cognitivas

1. Aprenda a lidar com seu sono e tente se preocupar o menos possível com as repercussões da insônia, não as superestime
2. Procure entender que o tempo efetivo de sono que você apresenta, na maioria das noites, é maior do que você costuma perceber
3. Utilize a sua agenda de preocupações tentando substituir ruminação de pensamentos por anotações racionais
4. Evite criar e alimentar crenças irracionais sobre sua insônia e repercussões
5. Tente ressignificar o sintoma da insônia, lembrando-se sempre que a maneira como pensamos ou julgamos os fatos é que determina o que sentimos

O atendimento do insone é complexo e depende de estratégias, conhecimento e, muitas vezes, bom senso, devendo o profissional da saúde ver esse paciente como um ser doente, com acentuado comprometimento físico, mental e emocional.

Agradecimentos

Associação Brasileira de Sono – Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia: Rosana Cardoso Alves, Eliazor Caixeta, John Araujo Fontenelle, Andrea Bacellar, Dalva Poyares, Flavio Aloe, Geraldo Rizzo, Gisele Minhoto, Lia Rita Bittencourt, Luiz Ataíde Jr., Márcia Assis, Márcia PradellaHallinan, Maria Christina Ribeiro Pinto, Raimundo Nonato D. Rodrigues, Rosa Hasan, Ronaldo Fonseca, Stella Tavares.

REFERÊNCIAS

Aaron, LA, Burke, MM, Buchwald, D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2221–2227.

Aloe, F. Insônia e transtornos mentais. In: Pinto Lucianoy R, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:27–32.

American Academy of Sleep Medicine Review. Nonpharmacological treatment of chronic insomnia. *Sleep.* 1999; 22:1134–1156.

Ando, K, Kripke, DF, Ancoli-Israel, S. Estimated prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *Sleep Res.* 1995; 24:509.

Araujo, JF. Transtorno do ritmo circadiano. In: Pinto Ribeiro L, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:35–38.

Ataíde, L, Jr. Fibromialgia. In: Pinto Ribeiro L, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:33–34.

Avidan, AY. Insomnia in the geriatric patient. *Clin Cornerstone.* 2003; 5:51–60.

Backhaus, J, Hohagen, F, Voderholzer, U, Riemann, D. Long-term effectiveness of a short-term cognitive-behavioral group treatment for primary insomnia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251:35–41.

Bastien, CH, Morin, CM, Ouellet, MC, Blais, FC, Bouchard, S. Cognitive behavioral therapy for insomnia: comparison of individual therapy, group therapy, and telephone consultations. *J Consulting Clin Psychol* 2004; 72:653–659

Bittencourt, LR, Caixeta, EC. Insônia e apneia obstrutiva do sono. In: Pinto Ribeiro L, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:23–25. [Rio de Janeiro].

Borbely, AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982; 1:195–204.

Brazilian Group of Study on the Restless Legs Syndrome. Restless legs syndrome. Diagnosis and treatment. Opinion of Brazilian experts. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65:721–727.

Buyse, DJ, Angst, J, Gamma, A, Ajdacic, V, Eich, D, Rössler, W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep.* 2008; 31:473–480.

- Cajochen, C, Krauchi, K, Wirz-Justice, A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol.* 2003; 15:432–437.
- Campbell, SS, Dawson, D, Anderson, MW. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41:829–836.
- Chang, PP, Ford, DE, Mead, LA, Cooper-Patrick, L, Klag, M. J. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 146:105–114.
- Chesson, AL, Jr., Anderson, MD, Littner, M, et al. Practical Parameters for the Nonpharmacological Treatment of Chronic Insomnia. *Sleep.* 1999; 22:1128–1133.
- Clete, A, Kushida, C, Littner, MR, et al. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep.* 2005; 28:499–521.
- Cluydts, R, Peeters, K, De Bouyalsky, I, Lavoisy, J. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study. *J Inter Med Res.* 1998; 26:13–24.
- Czeisler, CA, Richardson, GS, Coleman, RM, et al. Chronotherapy: resetting the circadian clock of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep.* 1991; 4:1–21.
- Deacon, S, Staner, L, Staner, C, Legters, A, Loft, H, Lundhal, J. Effect of short-term treatment with gaboxadol on sleep maintenance and initiation in patients with primary insomnia. *Sleep.* 2007; 30:281–287.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision. 4th Ed., Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Drewes, AM, Nielsen, KD, Arendt-Nielsen, L, Birket-Smith, L, Hansen, LM. The effect of cutaneous and sleep pain on the electroencephalogram during sleep: an experimental study. *Sleep.* 1997; 20:632–640.
- Drover, DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43:227–238.
- Ebert, B, Wafford, KA, Deacon, S. Treating insomnia: current and investigational pharmacological approaches. *Pharmacol Therap.* 2006; 112:612–629.
- Edinger, JD, Hoelscher, TJ, Marsh, GR, Lipper, S, Ionescu-Pioggia, M. A cognitive-behavioral therapy for sleep-maintenance insomnia in older adults. *Psychology and aging.* 1992; 7:282–289.
- Edinger, JD, Wohlgemuth, WK, Radtke, RA, Marsh, GR, Quillian, R. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *Jama.* 2001; 285:1856–1864.
- Elie, R, Ruther, E, Farr, I, Emilien, G, Salinas, E. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. Zaleplon clinic study group. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60:536–544.
- Erman, M, Seiden, D, Zammit, G, Sainati, S, Zhang, J. An efficacy, safety, and dose-response study of

ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med Rev.* 2006; 7:17–24.

Espie, CA. Practical management of insomnia: behavioral and cognitive techniques. *British Med J.* 1993; 306:509–512.

Espie, CA. Understanding insomnia through cognitive modelling. *Sleep Med Rev.* 2007; 8(Supp 4):S3–S8.

Fava, M, McCall, WV, Krystal, A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2006; 59:1052–1086.

Fink-Jensen, A, Suzdak, PD, Swedberg, MD. The gamma-aminobutyric acid (GABA) uptake inhibitor, tiagabine, increase extracellular brain levels of GABA in awake rats. *Eur J Pharmacol.* 1992; 220:197–201.

Fuchs, E, Simon, M, Schmelting, B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21(Suppl 1):S17–S20.

Greenblatt, DJ, Harmatz, JS, Karim, A. Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramelteon, a hypnotic agent acting melatonin receptor MT1 and MT2. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47:485–496.

Gregory, AM, Caspi, A, Eley, TC, Moffitt, TE, O'Connor, TG, Poulton, R. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol.* 2005; 33:157–163.

Guilleminault, C, Edridge, F, Dement, W. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science.* 1973; 181:856–858.

Hajak, G, Cluydts, R, Allain, H, et al. The challenge of chronic insomnia: is non-nightly hypnotic treatment a feasible alternative? *Eur Psychiatry.* 2003; 18:201–219.

Hajak, G, Rodenbeck, A, Voderholzer, U, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62:453–463.

Hasan, R. Conceito e classificação das insônias. In: Pinto Luciano R, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:13–20.

HH State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *National Institutes of Health.* 2005; 22:1–30.

Hindmarch, I, Stanley, N, Legangeneux, E, Embego, S. Zolpidem modified-release significantly reduces latency to persistent sleep 4 and 5 hours post dose with standard zolpidem in a model assessing the return to sleep following nocturnal awakening. *Sleep.* 2001; 28:245–246.

Hirai, K, Kita, M, Ohta, H, et al. Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats. *J Biol Rhythms.* 2005; 20:27–37.

International Classification of Sleep Disorders American Academy of Sleep Medicine. Second Edition:

Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

Kang, RH, Wong, ML, Choi, MJ, et al. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder. *Prog Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31:1317–1321.

Kappler, C, Honagen, F. Psychosocial aspects of insomnia. Results of a study in general practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003; 253:49–52.

Karim, A, Tolbert, D, Cao, C. Disposition kinetics and tolerance of escalating of ramelteon, a high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46:140–148.

Kato, K, Hirais, K, Nishiyama, K. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2005; 48:301–310.

Kaynak H, Kaynak D, Gözükirmizi E, Guilleminault C. The effects of

Krakou, B, Melendres, D, Ferreira, E, et al. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest*. 2001; 120:1923–1929.

Lancel, M. Role of GABA-a receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. *Sleep*. 1999; 22:33–42.

Leger, D, Guilleminault, C, Bader, G, Levy, E, Paillard, M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*. 2002; 25:625–629.

Leger, D. Sleep and quality of life in insomnia. In: Verster FC, Pandi-Pesussal, Steiner DL, eds. *Sleep and Quality of Life in Clinical Medicine*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008:47–51.

Lichstein, K, Reidel, B, Lester, K, Aguillard, R. Occult sleep apnea in a recruited sample of older adults with insomnia. *J Consult Clin Psychol*. 1999; 67:405–410.

Lineberger, MD, Means, MK, Edinger, JK. Sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med Clin*. 2007; 2:31–39.

Littner, M, Hirshkowitz, M, Kramer, M, et al. American Academy of Sleep Medicine; Standards of Practice Committee Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep*. 2003; 26:754–760.

Loring, MJ, Fraboni, E. The use of cognitive therapy in groups. *International J Partial Hospitalization*. 1990; 6:173–179.

Martikainen, K, Partinen, M, Hasan, J, Laippala, P, Urponen, H, Vuori, I. The impact of somatic health problems on insomnia in middle age. *Sleep Med*. 2003; 4:201–206.

Mathias, S, Zihl, J, Steiger, A, Lancel, M, Effect of repeated gaboxadol administration on night sleep and next-day performance in healthy elderly subjects. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:833–841

Miller, EH. Women and insomnia. *Clin Cornerstone*. 2004; 6(Suppl 1B):S8–S18.

Moldofsky, H, Scarisbrick, P, England, R, Smythe, H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. *Psychosomat Med*. 1975; 37:341–351.

Morgenthaler, TI, Lee-Chiong, T, Alessi, C, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Sleep*. 2007; 30:1445–1459.

Morgenthaler, TM, Kramer, M, Alessi, C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2006; 29:1415–1419.

Morin, C. Insomnia – Psychological Assessment and Management. New York: The Guilford Press, 1993.

Morin, C. Psychological and pharmacological approaches to treating insomnia: critical issues in assessing their separate and combined effects. *Clin Psychology Ver*. 1996; 16:521–542.

Morin, CM, Bootzin, RR, Buysse, DJ, Edinger, JD, Espie, CA, Lichstein, KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep*. 2006; 29:398–414.

Morin, CM, Culbert, JP, Schwartz, SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:1172–1180.

Morin, CM, Hauri, P, Espie, CA, Spielman, AJ, Buysse, DJ, Bootzin, RR. Nonpharmacological treatment of chronic insomnia. *Sleep*. 1999; 22:1134–1145.

Morin, CM. Measuring outcomes in randomized clinical trials of insomnia treatments. *Sleep Med Rev*. 2003; 7:263–279.

Neckelmann, D, Mykletun, A, Dahl, AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep*. 2007; 30:873–880.

Neubauer, DN. Indiplon: the development of a new hypnotic. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14:1269–1276.

Nutt, D. Gaba-a receptors, subtypes, regional distribution, and function. *J Clin Sleep Med*. 2006; 2(Suppl):S7–S9.

Ohayon, MM, Roth, T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res*. 2003; 37:9–15.

Parrino, L, Smerieri, A, Giglia, F, Milioli, G, De Paolis, F, Terzano, MG. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacology*. 2008; 31:40–50.

Pelayo, R, Thorpy, MJ, Govinski, P. Prevalence of delayed sleep phase syndrome among adolescents. *Sleep Res*. 1988; 17:392.

- Perlis, ML, Jungquist, C, Smith, MT, Posner, DCognitive Behavioral Treatment of Insomnia: a session-by session guide. New York: Springer Science, 2005.
- Perlis, ML, MacCall, WV, Krystal, AD, Walsh, JK, Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1128–1137
- Pinto, L. R., Jr. Insônia. In: Tufik S, ed. *Medicina e Biologia do Sono*. São Paulo: Manole; 2008:206–217.
- Pinto, LR, Jr., Alves, RC, Caixeta, E, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arq Neuropsiq*. 2010; 68:666–675.
- Pinto, LR, Jr., Pinto, MCR, Goulart, LI, et al. Sleep perception in insomniac, sleep breathing disordered and healthy volunteers: an important sleep parameter. *Sleep Med*. 2009; 10:865–868.
- Pinto, LR, Jr., Pinto, MCR, Goulart, LI, et al. Sleep perception in insomniac, sleep breathing disordered and healthy volunteers: an important sleep parameter. *Sleep Med*. 2009; 10:865–868.
- Pinto, LR, Jr., Pinto, MCR. Avaliação do insone. In: Pinto Ribeiro L, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:47–52.
- Pinto, LR, Jr. Insônia. In: Tufik S, ed. *Medicina e Biologia do Sono*. São Paulo: Manole; 2008:206–217.
- Pinto, MCR, Tavares, S. Tratamento não-farmacológico da insônia primária: terapia comportamental-cognitiva. In: Pinto Ribeiro L, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:67–74.
- Pinto, MCR. Componente psicossocial nas insônias: fatores desencadeantes e perpetuantes. In: Pinto Ribeiro L, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:53–55.
- Pollack, M, Kinrys, G, Krystal, A, et al. Eszopiclone coadministered with escitalopran in patients with insomnia and comorbid generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65:551–562.
- Poyares, DR, Guilleminault, C, Ohayon, MM, Tufik, S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26:539–545.
- Riemann, D, Voderholzer, U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord*. 2003; 76:255–259.
- Rodrigues, RND. Mecanismos neurobiológicos envolvidos nas insônias primárias. In: Pinto Ribeiro L, Jr., eds. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008:39–46.
- Roerhs, T, Soubrane, C, Roth, T. Zolpidem modified-release objectivity and subjectively improves sleep maintenance and retains the characteristics of standard zolpidem on sleep initiation and duration in elderly patients with primary insomnia. *Sleep*. 2005; 28:A244.
- Roth, T, Stubbs, C, Walsh, JK. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep*.

2005; 28:300–301.

Roth, T, Walsh, JK, Krystal, A, Wessel, T, Rohers, TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med Rev.* 2005; 6:487–495.

Rouillon, F. Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21(Suppl 1):S31–S35.

Sack, RL, Auckley, D, Auger, RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep.* 2007; 30:1460–1483.

Sateia, MJ, Kirby-Long, P, Taylor, J. Efficacy and clinical safety of ramelteon: An evidence-based review. *Sleep Med Rev.* 2008; 12:319–332.

Scharf, MB, Roth, T, Vogel, GW, Walsh, JK. A multicenter placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry.* 1994; 55:192–199.

Spielman, AJ, Nunes, J, Glovinsky, PB, InsomniaAldrich, MS, eds. n^o 3. Neurologic Clinics. Sleep Disorders; Vol 14. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.:513–543.

Spielman, AJ, Nunes, J, Glovinsky, PB, InsomniaAldrich, MS, eds. Neurologic Clinics. Sleep Disorders, n 3, Vol 14. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; 513–543.

Spielman, AJ. Assessment of insomnia. *Clinical Psychology Review.* 1986; 6:11–26.

Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine: Practice Parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep.* 2003; 26:337–341.

Summers, M, Cristostomo, M, Stepanski, E. Recent contemporary reviews in sleep medicine: developments in the classification, evaluation and treatment of insomnia. *Chest.* 2006; 130:276–286.

Tardito, D, Perez, J, Tiraboschi, E, Musazzi, L, Racagni, G, Popoli, M. Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview. *Pharmacol Rev.* 2006; 58:115–134.

trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med Rev.* 2004; 5:15–20.

Uchimura, N, Nakajima, T, Hayash, K, et al. Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: a randomized crossover comparative study with bromizolam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30:22–29.

Van der Kleijn, E. Effects of zopiclone and temazepam on sleep, behaviour and mood during the day. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989; 36:247–251.

Vgontzas, AN, Bixler, BO, Lin, HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3787–3794.

Vgontzas, AN, Kales, A, Bixler, EO, Manfredi, RL, Vela-Bueno, A. Usefulness of polysomnographic studies in the differential diagnosis of insomnia. *Int J Neurosci*. 1995; 82:47–60.

Walsh, JK, Deacon, S, Dijik, D, Lundahl, J. The selective extrasynaptic GABA-a agonist, gaboxadol, improves traditional hypnotic efficacy and slow wave activity in a model of transient insomnia. *Sleep*. 2007; 30:593–602.

Walsh, JK, Randazzo, AC, Frankowski, S, Shannon, K, Schweitzer, PK, Roth, T. Dose-response effects of tiagabine on the sleep of older adults. *Sleep*. 2005; 28:673–676.

Walsh, JK, Roth, T, Randazzo, A, Erman, M. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep*. 2000; 23:1087–1096.

Weitzman, ED, Czeisler, CA, Coleman, RM. Delayed sleep phase syndrome: a chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 1981; 38:737–746.

Wolf, F, Smythe, HA, Yunus, MB, et al. American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:160–172.

Young, T, Rabago, D, Zgierska, D, Austin, D, Laurel, F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal woman in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2003; 26:667–672.

Yunus, MB, Ahles, TA, Aldag, JC, Masi, AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1991; 34:15–21.

Zisapel, N. Circadian Rhythm Sleep Disorders: pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs*. 2001; 15:311–328.

CAPÍTULO 45

Apneia Obstrutiva do Sono: Fisiopatologia, Diagnóstico e Principais Tratamentos

Dalva Poyares, Sonia Togeiro and Octavio Cintra

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição comum secundária a um colapso intermitente da via aérea superior (VAS), que pode resultar em despertares do sono e hipoxia intermitente, o que leva a má qualidade do sono e sonolência excessiva diurna (SED). A AOS é fator de risco para um número de condições cardiovasculares, como: hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, doença coronariana, síndrome metabólica e arritmias cardíacas. Mais recentemente, AOS acentuada não tratada tem sido associada à maior mortalidade cardiovascular. Estima-se que seu tratamento efetivo pode evitar esse desfecho. Desse modo, a suspeita e o diagnóstico do distúrbio respiratório do sono é essencial na avaliação neurológica.

EPIDEMIOLOGIA

Estudos sugerem que a prevalência de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) varia em torno de 2% a 7% da população. Entretanto, o único estudo que realizou polissonografia (PSG), padrão-ouro para diagnóstico de SAOS, com taxa de recusa muito baixa mostrou uma prevalência de 16,9%, considerando o índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH) > 15 por hora de sono, aumentando com a idade e mostrando predomínio no sexo masculino.

FISIOPATOLOGIA

Evidências sugerem que uma série de fatores concorre para a doença, e a combinação deles pode variar nos indivíduos acometidos. Entre os fatores, podemos citar as alterações anatômicas e do controle motor das VAS, o limiar para despertar do sono, a instabilidade do controle ventilatório (*loop gain*), a tração caudal das VAS e os volumes pulmonares ([Tabela 45.1](#)).

Tabela 45.1
Fenótipos implicados na patogênese da apneia obstrutiva do sono

Traço anatômico/fisiológico	Predisposição para apneia
Anatomia VAS	VAS reduzida
Controle motor da VAS	Atividade muscular reduzida durante o sono
Controle ventilatório	<i>Loop gain</i> elevado
Volume pulmonar	Volume pulmonar reduzido
Limiar de despertar	Baixo limiar de despertar

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para AOS incluem a obesidade, o aumento das tonsilas palatinas e das adenoides e as anormalidades craniofaciais (retrognatía e micrognatía), além do sexo masculino e o aumento da idade.

Obesidade

A maioria dos casos de AOS é de obesos, havendo relação entre peso corporal e mudança do índice de apneias e hipopneias por hora de sono (IAH): aumento de 10% de peso prediz um incremento de, aproximadamente, 32% no IAH; 10% de perda ponderal prediz 26% de decréscimo no IAH e aumento de 10% no peso eleva em seis vezes a chance de desenvolver AOS de grau moderado a acentuado.

A obesidade leva ao estreitamento das VAS por resultar em depósito adiposo, principalmente no pescoço, sendo que a circunferência do pescoço corrigida para a altura é considerada um forte preditor de AOS.

Genética

Predisposição genética também é atribuída à patogênese da AOS: significativa proporção de indivíduos com AOS está associada ao apolipoprotein E epsilon-4 (APOE-4). Com o aumento do número de pessoas na família acometidas de AOS, eleva-se progressivamente a chance da doença.

Adicionalmente, eles também apresentam VAS mais estreita com maxilar e mandíbula posteriorizadas, além de palato mole mais longo e úvula espessa, sugerindo que genes relacionados com a estrutura das VAS e da anatomia craniofacial contribuem para a agregação familiar da AOS.

Idade

Estudos mostram mais prevalência da AOS em idosos. O Sleep Heart Health Study demonstrou que 25% dos homens e 11% das mulheres com idade de 40 a 98 anos apresentam IAH maior que 15 eventos por hora de sono. Alterações anatômicas na faringe relacionadas com a idade e que levam ao aumento do colapso das VAS podem explicar a elevação da prevalência da AOS com a idade. Entretanto, sintomas diurnos são menos comuns com o avançar da idade.

Sexo

Estudos epidemiológicos revelam mais incidência da AOS no sexo masculino. O padrão de distribuição de gordura na VAS, bem como o aumento da sua colapsabilidade nos homens, é um dos fatores que ajudam a explicar o aumento da incidência da AOS no sexo masculino. Mulheres com ovários policísticos, uma condição caracterizada por obesidade mórbida e aumento da atividade androgênica, são mais propensas a ter AOS. A progesterona tem ação estimulante respiratória, assim mulheres pré-menopausa têm prevalência menor que as mulheres pós-menopausa, sendo o climatério considerado também fator de risco para AOS.

Anatomia das VAS

Estudos revelam que indivíduos com AOS apresentam área transversal da naso, oro e hipofaringe reduzida comparada aos controles normais detectados por meio de tomografia computadorizada e

ressonância magnética. Esses achados foram ampliados por Richard Schwab *et al.* ao estudarem as estruturas para-faríngeas, detectando aumento das paredes faríngeas laterais, da língua e do palato mole. Um importante aspecto a ser considerado é se a redução do calibre da faringe estaria relacionada com o decréscimo da atividade dos músculos dilatadores da faringe. Para responder essa questão, Isono & Remmers avaliaram o tamanho e a pressão de colapso em pacientes com AOS e controles submetidos à anestesia geral, condição na qual a atividade muscular estaria abolida. Eles encontraram em apneicos pressões de colapso maiores (menos negativas e mais positivas) e área menor das VAS comparada aos controles, reforçando o achado da redução da VAS na AOS.

Controle neuromotor das VAS

Estudos em animais e humanos demonstraram que a pressão negativa nas VAS é um potente estímulo para a ativação dos músculos dilatadores da faringe, sendo esse reflexo mediado na sua aferência pelo nervo laríngeo. Fisiologicamente, durante o sono não REM, há redução desse reflexo. Foi proposto que em apneicos, devido à presença de uma via aérea alterada, esse reflexo estaria hiperativado durante a vigília.

Assim, por meio da exacerbação desse mecanismo reflexo, os apneicos manteriam a patência dessa VAS anatomicamente alterada durante o dia, mas não durante o sono.

Outro aspecto a ser considerado é que, com a evolução da doença, ocorra o dano neuromuscular que contribuiria para agravar a AOS. No entanto, a importância desse mecanismo na gênese e na evolução da doença não está ainda elucidada.

Controle ventilatório

No início do sono, ocorre decréscimo da sensibilidade ao CO_2 , o que leva a episódios de apneia ou hipopneia e instabilidade respiratória. A ventilação no sono não REM é regulada por fatores metabólicos, e a remoção destes *inputs* leva à cessação da ventilação. Durante a vigília, a ventilação é regulada por mecanismos metabólicos e comportamentais. Durante o sono não REM, o limiar para o CO_2 é discretamente mais baixo do que na vigília. Assim, pequenas oscilações do CO_2 da vigília para o sono podem levar a apneias durante o sono. Ocorrendo a falta do estímulo respiratório para os músculos faríngeos, há redução do calibre das VAS. Tal instabilidade respiratória predispõe a apneias em uma VAS susceptível. O papel da estabilidade do controle ventilatório tem sido proposto na patogênese da ASO. Assim, Younes *et al.* desenvolveram uma metodologia para avaliar a estabilidade respiratória: o *loop gain*, que pode quantificar tal estabilidade durante o sono. Com essa técnica, eles demonstraram que indivíduos com AOS grave tinham elevado *loop gain*, ou seja, maior instabilidade respiratória.

Despertar do sono

Sabe-se que o despertar determina o fim da apneia e a retomada da ventilação. Ocorrendo a hiperventilação com redução do CO_2 , há o surgimento de apneia central e a falta de estímulo respiratório para os músculos faríngeos, que pode comprometer o calibre das VAS e facilitar uma nova apneia obstrutiva, como anteriormente referido.

Volume pulmonar

O volume pulmonar diminui durante o sono, fato que passou a ser considerado importante na patogênese da AOS quando demonstrou-se em cães que a insuflação pulmonar promovia a tração caudal da traqueia e da laringe e, por conseguinte, na faringe, tornando-a menos propensa ao colapso. Após alguns anos, foi demonstrada a importância desse mecanismo em indivíduos com AOS por meio de achados de mudanças significativas nos valores do sistema de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) para prevenir as reduções do fluxo aéreo quando de pequenas mudanças nos volumes pulmonares.

Mecanismos neurais

O sono influencia a atividade motora da faringe, o que contribuiu para o entendimento da fisiopatogenia da AOS. Os sistemas neurais mediados por histamina, serotonina, noradrenalina e acetilcolina apresentam redução da sua atividade na transição da vigília para o sono, sendo que durante o sono REM, reduz-se ainda mais ou abole-se esta atividade. Aos motoneurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe, atribui-se a função excitatória do hipoglosso. Funções semelhantes, porém menos estudadas, atribui-se aos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*. Já a atividade inibitória foi atribuída aos motoneurônios medulares mediados por glicina e ácido gama-aminobutírico (GABA). A redução da atividade excitatória dos motoneurônios parece ser mais importante do que a atividade inibitória durante os sonos REM e não REM. Apesar desse conhecimento, faltam dados na literatura avaliando o papel desses sistemas neurais na gênese da AOS.

DIAGNÓSTICO

Descrição

O espectro dos distúrbios respiratórios do sono engloba, de acordo com a atual Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS), não somente as SAOS, mas também as síndromes da apneia central do sono, síndromes da hipoventilação/hipoxemia relacionada com o sono, causada por condições médicas, e outros distúrbios respiratórios também relacionados com o sono. Nessas categorias, encontram-se os distúrbios do adulto e da criança. Nesse capítulo, será dada grande atenção à SAOS e seu tratamento. Entre outros distúrbios respiratórios do sono referidos na literatura, existem a síndrome do aumento da resistência das VAS, descrita por Guilleminault, em 1993, como uma condição na qual ocorre limitação ao fluxo aéreo e aumento da resistência da VAS, associados a despertares, levando à sonolência excessiva. Essas alterações do fluxo aéreo não caracterizam apneias ou hipopneias e não se acompanham de dessaturação significativa da oxiemoglobina. O aumento da resistência das VAS é avaliado pelo aumento do esforço respiratório medido indiretamente pela pressão esofágica (padrão-ouro) ou menos acuradamente pela da cânula nasal com transdutor de pressão. Já o ronco primário é definido, segundo a CIDS, como a presença de ruído característico de ronco durante o sono de maneira isolada, ou seja, na ausência de alterações na saturação da oxiemoglobina, nas variáveis das medidas ventilatórias ou no eletroencefalograma.

Sinais e sintomas

A SAOS pode ocasionar sinais e sintomas diurnos e noturnos típicos, sendo os roncos e a sonolência excessiva diurna os principais. Entretanto, o relato de roncos intensos associados a apneias testemunhadas pelo parceiro apresenta grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico polissonográfico da SAOS.

De maneira resumida, os sinais e os sintomas mais comuns na SAOS são: roncos geralmente tipo resuscitativos, pausas respiratórias no sono testemunhadas, episódios de sufocação, despertares frequentes, noctúria e sudorese noturna, insônia e engasgos. Já durante o dia, pode ocorrer: queixa de sono não reparador, sonolência excessiva, cefaleia matutina, alteração do humor, dificuldade de concentração, alteração de memória, diminuição da libido e fadiga.

Exame físico

Aumento da circunferência cervical, aumento do índice de massa corporal (IMC) e aumento da pressão arterial são fatores preditivos da SAOS. A morfologia craniofacial é importante, incluindo alterações da maxila e mandíbula com redução e retroposicionamento. Presença de palato ogival e alterações da arcada dentária podem sugerir espaço aéreo posterior estreito. O índice de Mallampati modificado pode ser obtido com o paciente sentado, sendo pedido que abra a boca com a língua posicionada dentro dela. Esse índice é classificado em quatro classes, de acordo com o grau de visualização do palato mole, da úvula e da faringe ([Figura 45.1](#)). Pacientes com classe quatro apresentam mais probabilidade de AOS. Além disso, são pesquisadas presença de obstrução nasal e aumento das partes moles, como palato redundante ou palato *web* e aumento das tonsilas palatinas.

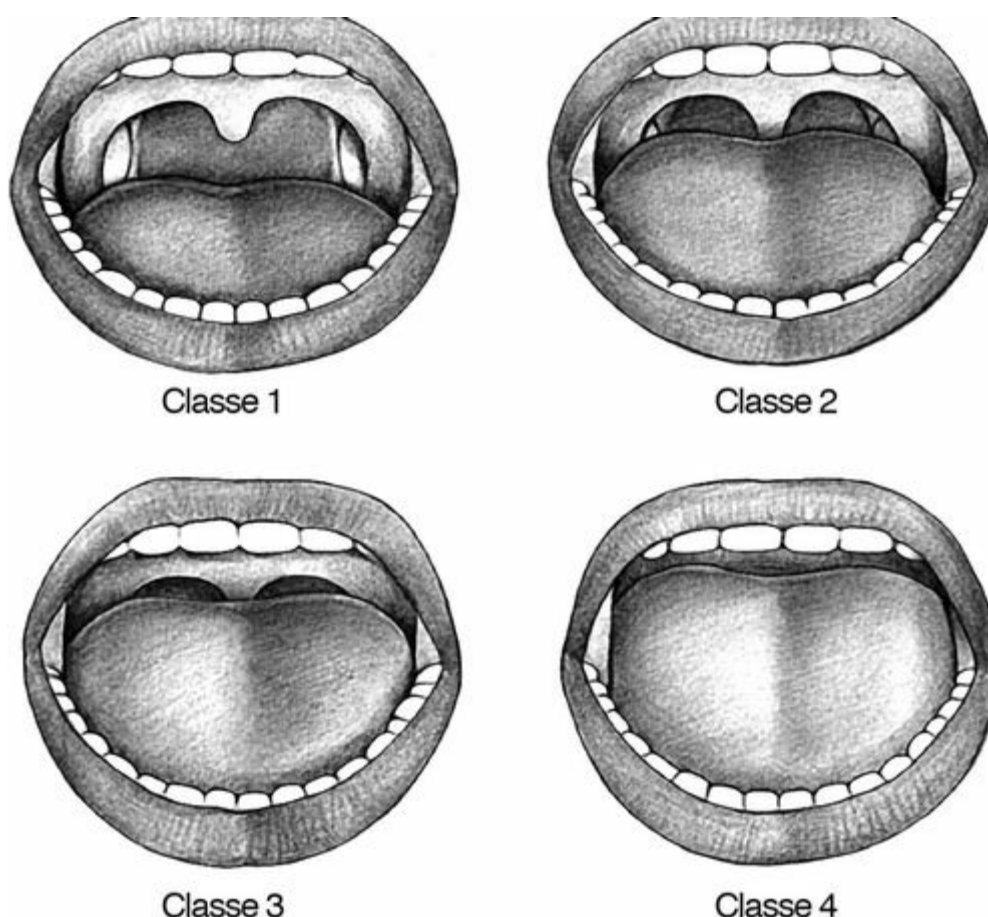


FIGURA 45.1 Índice de Mallampati modificado.

Exames complementares

Polissonografia

O padrão-ouro para diagnóstico da AOS é a PSG completa de noite inteira. Entretanto, variações desse exame, como monitoração cardiorespiratória e PSG ambulatorial, têm sido estudadas e propostas quando não há disponibilidade imediata para realização da PSG completa no laboratório de sono, porém não serão discutidas neste capítulo. No exame de PSG, variáveis do sono podem ser registradas de acordo com as especificações técnicas internacionais. Quatro derivações de Eletroencefalograma (EEG) (C3-A2, C4-A1, Fz-A1, O1-A1), 2 canais de eletro-oculograma, 2 canais de eletromiograma (mento e pernas) e 1 derivação de Eletrocardiograma (ECG) (V2 modificada) são recomendadas. Os parâmetros respiratórios incluem: a) cânula nasal com medição de fluxo por transdutor de pressão; b) monitoração do fluxo oronasal por termistor; c) dois canais de esforço torácico e abdominal; d) oximetria de pulso e e) sensor para análise de ronco. Além disso, a monitoração da posição corporal no leito é também recomendada.

Medidas de eficiência do sono, latência de início, número de despertares por hora de sono, porcentagens das fases do sono, presença de roncos, parâmetros relacionados com a saturação da oxiemoglobina, eventos cardíacos, índice de apneias e hipopneias por hora de sono, bem como índice total de distúrbio respiratório, incluindo os eventos de limitação de fluxo seguidos de despertares breves, são levados em conta para análise final do exame.

Critérios para eventos respiratórios na PSG

Apneia: queda do sinal do sensor de temperatura > 90% por, no mínimo, 10 segundos. Hipopneia: diminuição do sinal do transdutor de pressão nasal > 30% do basal associada à queda > 4% da saturação de oxigênio (SpO₂) (recomendado) ou queda > 50% do sinal do transdutor de pressão nasal associada à queda > 3% da SpO₂ ou a despertar, com duração mínima de 10 segundos (alternativa). Despertar associado ao aumento do esforço respiratório – *respiratory effort related arousal* (RERA) –: refere-se à sequência de respirações caracterizada por limitação ao fluxo aéreo ou aumento do esforço respiratório progressivo, levando ao despertar, na ausência de apneia ou hipopneia, com duração mínima de 10 segundos.

Outros exames

Nasofibroscopia óptica, cefalometria e exames de imagem das VAS podem ser pedidos em situações especiais, assim como a avaliação sanguínea completa pode ser útil no sentido de se detectar hipotireoidismo ou para se avaliar alterações metabólicas comórbidas a SAOS. Um exemplo de cefalometria com redução moderada da coluna aérea posterior pode ser visto na [Figura 45.2](#).

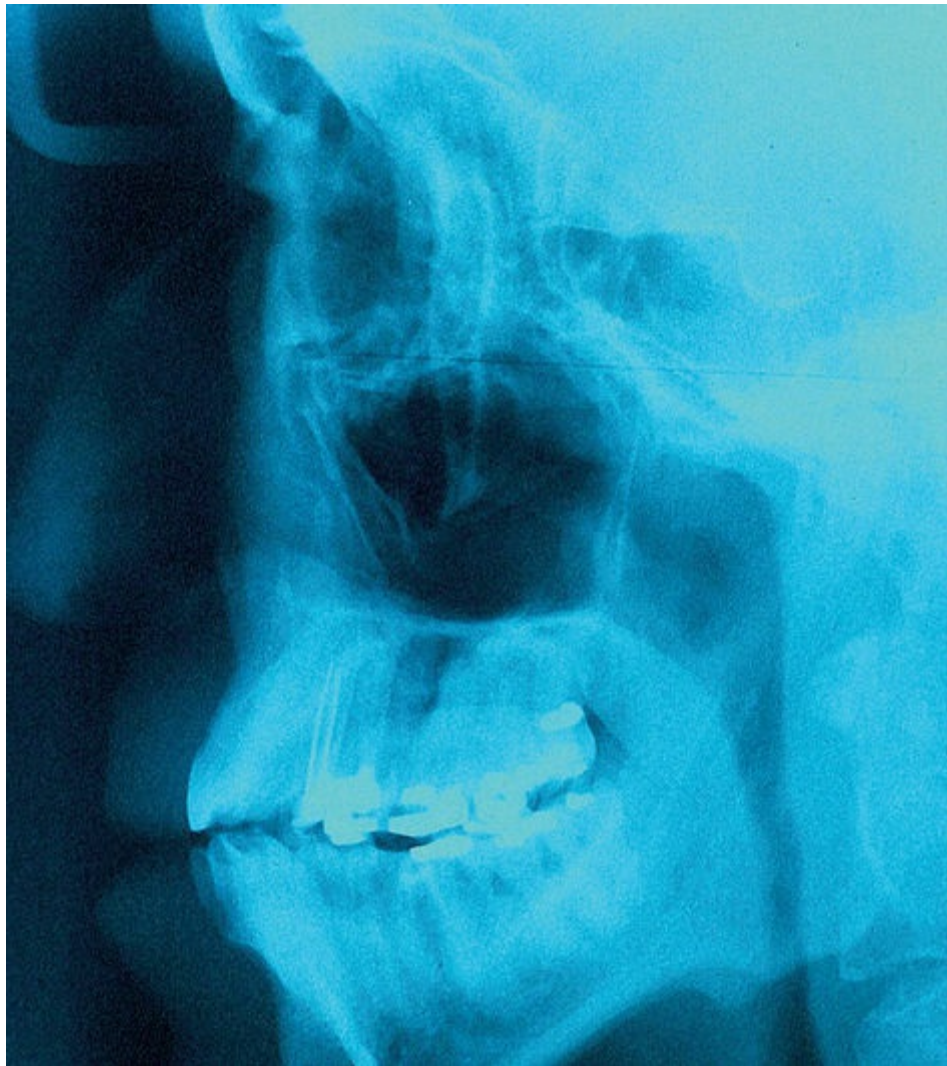


FIGURA 45.2 Exemplo de cefalometria mostrando redução do espaço aéreo posterior.

De acordo com a CIDS, o diagnóstico da SAOS no adulto requer a presença dos critérios A, B + D ou C + D, descritos abaixo:

a. No mínimo, um dos critérios abaixo:

Episódios de sono não intencionais durante a vigília, sonolência diurna excessiva (SDE), sono não reparador, fadiga ou insônia; acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia; relato de ronco alto e/ou pausas respiratórias durante o sono.

b. PSG apresentando:

Cinco ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertar relacionado com o esforço respiratório) por hora de sono; evidências de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

c. PSG apresentando:

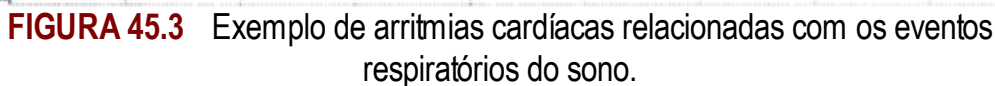
Quinze ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneia/hipopneias e/ou ou despertar relacionado com o esforço respiratório) por hora de sono; evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

d. O distúrbio não pode ser explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.

CONSEQUÊNCIAS DA AOS

1. Consequências cardiovasculares: As evidências mais fortes dão suporte à hipertensão arterial sistêmica como consequência da AOS, e muito mais fraca para hipertensão pulmonar. Além disso, há evidência para aumento de risco de acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e arritmias cardíacas. Os mecanismos associados mediando a hipertensão arterial incluem alteração da sensibilidade dos quimiorreceptores levando a aumento da atividade simpática mesmo diurna, combinada com superprodução de íons superóxidos e aumento da atividade inflamatória afetando a resistência vascular periférica e, ao longo do tempo, a aterosclerose.

3. Os efeitos na cognição incluem, principalmente, sonolência excessiva diurna e prejuízo na memória e na concentração. Evidências apontam que pacientes com SAOS apresentam, principalmente, alterações importantes nas funções executivas. Parte desses efeitos pode refletir uma injúria neural ocasionada pela hipóxia recorrente. Ainda não está esclarecido o quanto o CPAP é capaz de reverter tais sequelas. Arritmias cardíacas podem ocorrer em pacientes com AOS, taqui ou bradiarritmias se relacionam com o aumento da automaticidade cardíaca ou ao aumento do tônus vagal durante o esforço respiratório aumentado, respectivamente. A [Figura 45.3](#) exemplifica tais arritmias em pacientes com AOS.



O tratamento ideal para SAOS tem como objetivo o restabelecimento da ventilação noturna e do padrão normal de sono. Além disso, o tratamento efetivo deve melhorar os sintomas da SAOS diurnos, como cognitivos, sonolência excessiva, fadiga etc. Os principais tipos são: clínico e comportamental; pressão positiva nas VAS (PAP); aparelhos intraorais; cirurgias das VAS e traqueostomia. Entre as medidas comportamentais e clínicas, estão: a redução de peso; o tratamento de possíveis doenças endócrinas, como hipotireoidismo e acromegalia; a eliminação do uso de substâncias sedativas, como álcool e

sedativos como os benzodiazepínicos; evitar o decúbito dorsal durante o sono; adoção de outras medidas que possam ajudar a manutenção do sono.

Pressão positiva nas VAS

A pressão positiva contínua em via aérea durante o sono é o tratamento de escolha para os pacientes com SAOS moderada e grave, sendo considerado, portanto, o tratamento mais efetivo.

As indicações para o uso do CPAP incluem como padrão todos os pacientes com SAOS moderada e grave e pacientes com sonolência excessiva diurna associada à SAOS. Outras possíveis indicações se referem a pacientes com SAOS leve; pacientes com síndrome de resistência da via aérea superior; pacientes com ronco primário; para tratamento coadjuvante da hipertensão arterial e outras comorbidades cardiovasculares associadas ou agravadas pela SAOS.

CPAP é efetivo em melhorar a sonolência diurna e pode restabelecer estrutura normal do sono com aumento das fases 3 e 4 do sono não REM ou até mesmo, mais recentemente, a fase N3, em pacientes com SAOS e SRVAS. Comparado com placebo, o CPAP melhorou significativamente: os sintomas $p < 0,001$; a sonolência $p < 0,03$; o alerta $p < 0,01$; a cognição $p < 0,05$; a qualidade de vida $p < 0,005$; e o humor $p < 0,002$. Melhorou também a distância dirigida, o desempenho no trabalho e a saúde em geral.

A pressão ideal do CPAP é obtida idealmente por meio da titulação por PSG de noite inteira, cujos objetivos são: a eliminação das apneias e hipopneias, dos eventos de limitação de fluxo, dos roncos, da respiração periódica ou paradoxal; a manutenção da saturação da oxiemoglobina $> 90\%$; e a redução dos despertares (ver exemplo na [Figura 45.4](#)). Se após o ajuste da pressão, mesmo na ausência de eventos respiratórios, a saturação de O_2 persistir $< 90\%$, avaliar a necessidade de associação de O_2 à máscara.

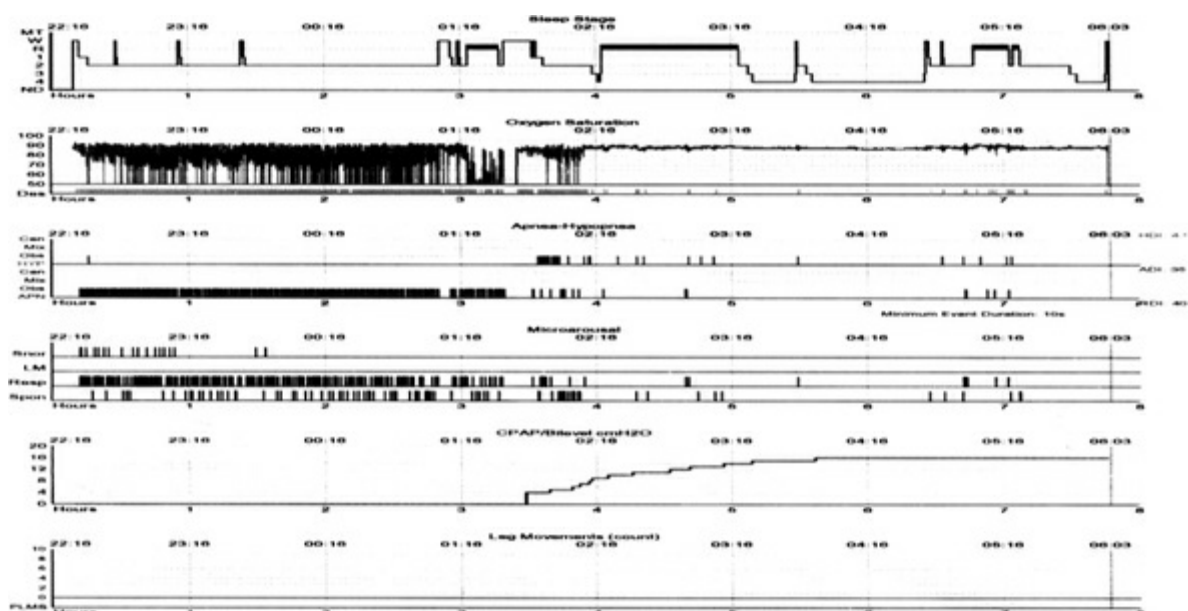


FIGURA 45.4 Exemplo de PSG de titulação de CPAP a partir da segunda metade da noite. Observar a melhora dos eventos respiratórios, da saturação da oxiemoglobina, da estrutura do sono no hipnograma e dos despertares breves.

A eficácia do CPAP pode ser limitada pela má adesão. Tem sido estimado que até 50% dos

pacientes com SAOS que são inicialmente indicados a tratar com CPAP deixam de usar essa terapia após 1 ano de acompanhamento. O mecanismo de ação é simples e trata-se de uma pressão positiva nas VAS, gerando um *splint* pneumático, conforme esquematizado na [Figura 45.5](#).

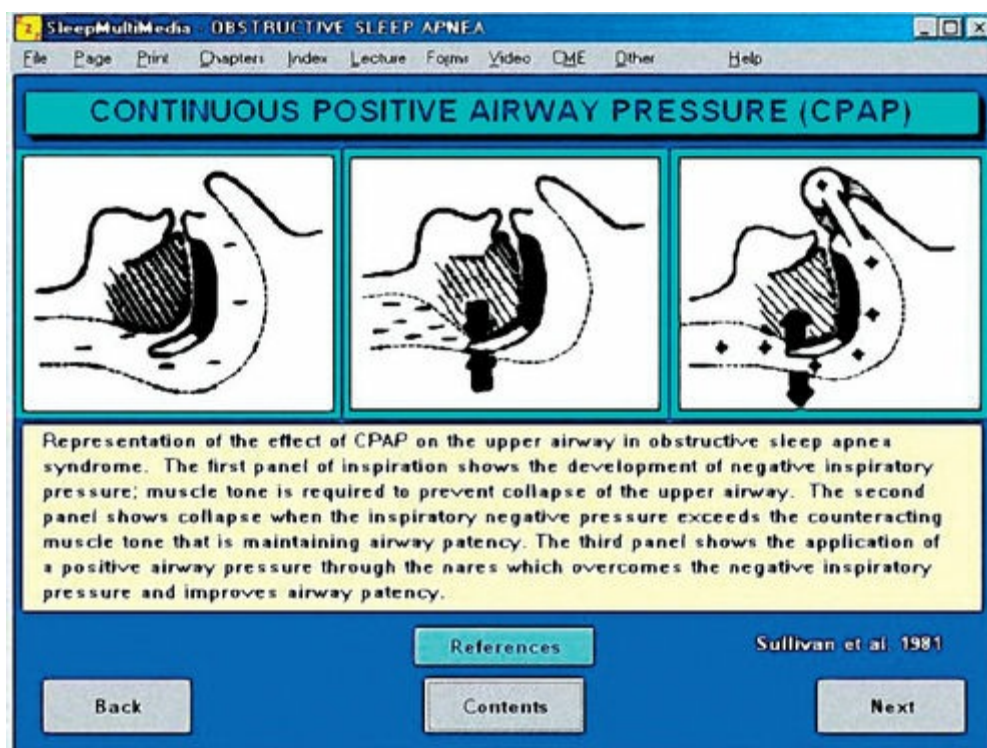


FIGURA 45.5 Mecanismo de ação do CPAP em paciente com SAOS.

Os efeitos adversos ao uso do CPAP podem também afetar a adesão ao tratamento. Em um dos poucos estudos que relata a frequência de tais efeitos colaterais, foram identificados 36% dos pacientes com queixa de boca seca, 27% com congestão nasal, 11% com sono fragmentado, 9% com incômodo com barulho do CPAP e 7% com ressecamento nasal, rinorreia e irritação da pele. A queixa mais comum tem sido associada a problemas nasais (ressecamento, congestão, rinorreia etc.). Tais problemas podem ser resolvidos com medicamentos tópicos e/ou umidificador aquecido associado ao CPAP. Já outros problemas de adesão podem ser resolvidos com estratégias educacionais e de suporte. Estima-se que o tempo mínimo de uso recomendável do PAP é de 5 horas/noite, uma vez que esse período de uso se associou significativamente à redução da morbimortalidade. A prescrição e uso do PAP devem ser avaliados periodicamente pelo médico especializado, principalmente nas primeiras semanas.

Outros tipos de aparelhos de PAP têm sido usados na prática clínica, como aqueles com redução de pressão na fase expiratória. Essa tecnologia promove a redução da pressão expiratória de forma transitória. Entretanto, ainda não há evidências suficientes para demonstrar que tais tecnologias aumentam os níveis de adesão ao CPAP em comparação com os aparelhos convencionais. Outros exemplos são os aparelhos de pressão auto ajustável (APAP). Os APAPs cujos algoritmos identificam eventos respiratórios de maneira satisfatória, podem ser usados no laboratório do sono, de maneira assistida, juntamente com a PSG completa, para auxiliar a titulação da pressão positiva ideal. Entretanto, para uso domiciliar pelo paciente, não há evidência em demonstrar melhor adesão do APAP quando comparado ao CPAP. Além disso, o APAP não é indicado para pacientes com síndrome da hipoventilação relacionada com obesidade, insuficiência cardíaca, doença pulmonar crônica e em pacientes que não roncam.

Por fim, o aparelho de pressão positiva em dois níveis (BIPAP), ou seja, pressões independentes inspiratória e expiratória, é indicado em uma minoria de pacientes com SAOS, especialmente naqueles cuja pressão elevada do CPAP não é tolerada pelo paciente com dificuldade na expiração, com hipoventilação diurna, com doenças pulmonares obstrutivas crônicas e com doenças neuromusculares.

Outros tratamentos

Serão brevemente citadas outras modalidades de tratamento da SAOS.

Os tratamentos cirúrgicos apresentam maior taxa de sucesso quando bem indicados, levando em consideração as alterações demonstráveis das VAS e craniofaciais. Entretanto, podem ser indicados quando houver insucesso na terapia com CPAP, levando-se em consideração a gravidade da SAOS, a faixa etária, a presença de comorbidades e o índice de massa corporal. Entre os tratamentos cirúrgicos, destacam-se: a cirurgia nasal, que isoladamente não altera tanto o índice de apneias e hipopneias, mas que melhora significativamente a qualidade de vida e os sintomas diurnos, por reduzir os despertares associados à obstrução nasal; a uvulopalatofaringoplastia e sua versão modificada, atualmente preferida, sendo mais conservadora, abordando principalmente a parede lateral da orofaringe, poupando a região do palato mole e da úvula, que podem reduzir o índice de apneias e hipopneias em até 50% em cerca de 50%-60% dos pacientes, o que muitas vezes não significa normalização do número de eventos respiratórios. A cirurgia a *laser* é menos indicada na literatura, uma vez que pode estar associada a mais efeitos colaterais. A cirurgia de avanço do genioglosso com hioide consiste na tração do músculo genioglosso, realizada por meio da osteotomia anterior da mandíbula, levando à anteriorização da língua. Seus resultados em longo prazo não têm sido satisfatórios de maneira isolada.

Alterações esqueléticas na face e seus maxilares podem resultar em atresia faringiana. A composição muscular da faringe, suas inserções musculares e a distância das estruturas ósseas adjacentes faz com que a faringe seja mais ou menos ampla. Desse modo, estruturas menores, pouco desenvolvidas ou retropostas reduzem o diâmetro da faringe. Pacientes que apresentem condições clínicas favoráveis podem ser beneficiados pela expansão da faringe por meio de procedimentos cirúrgicos extrafaríngicos. Essas cirurgias são esqueléticas, portanto estáveis, passivas de fixação interna rígida e conhecidas como cirurgias ortognáticas. Com o advento das fixações internas estáveis, as condições cirúrgicas melhoraram, permitindo a mobilização precoce dos pacientes.

O princípio da cirurgia ortognática com o reposicionamento do(s) maxilar(es) em uma nova situação tridimensional, que permita a correção de qualquer desproporção oclusal prévia, com estabilidade do posicionamento dos dentes em suas bases ósseas, privilegia o aspecto funcional. Entretanto, pode resultar em algum benefício do ponto de vista estético. Pacientes com SAOS podem apresentar um retroposicionamento maxilar, impactando no diâmetro da faringe, que por sua vez é mais comprimida tanto pelo palato mole como por tecidos adjacentes posteriorizados. A base da língua é um sítio anatômico responsável pela obstrução da faringe na AOS. A cirurgia mais estudada e indicada é a de avanço bimaxilar, ou seja, tanto a maxila como a mandíbula são reposicionadas anteriormente, resultando em uma extensão da faringe, atingindo desde a região posterior ao palato mole até a base da língua. A representação em volume após tais procedimentos cirúrgicos tem demonstrado um ganho em volume de até 300% na área da faringe compreendida entre os dois níveis anatômicos citados anteriormente. A literatura mostra melhora clínica e polissonográfica significativa em curto prazo.

REFERÊNCIAS

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition. Westchester: IL: Diagnostic and coding manual (ICSD-2), 2005.

An American Academy of Sleep Medicine Report. Practice parameters for the use of auto-titrating CPAP devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2002; 25:143–147.

An American Academy of Sleep Medicine Review. The use of auto-titrating CPAP for treatment of adult obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2002; 25:148–159.

Bittencourt 2007 diretrizes

Braga, B, Poyares, D, Cintra, F, Guilleminault, C, Cirenza, C, Horbach, S, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009; 10(2):212–216.

Cahali, MB. Lateral pharyngoplasty: a new treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2003; 113:1961–1968.

Cintra, FD, Poyares, D, Guilleminault, C, Carvalho, AC, Tufik, S, de Paola, AA. Cardiovascular comorbidities and obstructive sleep apnea. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86(6):399–407. [Jun].

Conrad, I, Ancoli-Israel, Chesson AL, et al The American Academy of Sleep Medicine manual for the S, scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester: IL, 2007.

Davies, RJ, Ali, NJ, Stradling, JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Thorax*. 1992; 47(2):101–105.

Dempsey, JA, Veasey, SC, Morgan, BJ, O'Donnell, CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90(1):47–112. [Jan].

Engleman, HM, Asgari-Jirhandeh, N, McLeod, AL, Ramsay, CF, Deary, IJ, Douglas, NJ. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest*. 1996; 109(6):1470–1476. [Jun].

Engleman, HM, Martin, SE, Deary, IJ, Douglas, NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994 Mar 5; 343(8897):572–575.

Fogel, RB, Malhotra, A, Pillar, G, Pittman, SD, Dunaif, A, White, DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3):1175–1180.

Friedman, M, Tanyeri, H, La Rosa, M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999; 109:1901–1907.

Gallego, CW, Dibur, E, Salomone, C, Di Bartolo, CG. Compliance with continuous positive airway pressure therapy in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Medicina (B Aires)*. 2004; 64(5):395–399.

Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*. 199;104(3):781-7.

- Isono, S, Remmers, JE, Tanaka, A, Sho, Y, Sato, J, Nishino, T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol*. 1997; 82:1319–1326.
- Kadotani, H, Kadotani, T, Young, T, Peppard, PE, Finn, L, Colrain, IM, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA*. 2001; 285(22):2888–2890.
- Kubin, L, Tojima, H, Davies, RU, Pack, AI. Serotonergic excitatory drive to hypoglossal motoneurons in the decerebrate cat. *Neurosci Lett*. 1992; 139:243–248.
- Kushida, AC, Littner, MR, Hirshkowitz, M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006; 29:375–380.
- Kushida, CA, Littner, MR, Morgenthaler, T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005; 28:499–521.
- Li, KK, Powell, NB, Riley, RW, et al. Long-term results of maxillomandibular advancement surgery. *Sleep Breath*. 2000; 4:137–139.
- Marin, JM, Carrizo, SJ, Vicente, E, Agusti, AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365:1046–1053.
- McArdle, N, Devereux, G, Heidarnajad, H, Engleman, HM, Mackay, TW, Douglas, NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(4 Pt 1):1108–1114. [PubMed PMID: 10194153 Apr].
- Mezzanotte, WS, Tangel, DJ, White, DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest*. 1992; 89:1571–1579.
- Morgenthaler, TI, Kapen, S, Alessi, C, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006; 29:1031–1035.
- Oliveira, W, Campos, O, Cintra, F, Matos, L, Vieira, ML, Rollim, B, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart*. 2009; 95(22):1872–1878.
- Peppard, PE, Young, T, Palta, M, Dempsey, J, Skatrud, J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284(23):301521.
- Petrof, BJ, Henricks, JC, Pack, AI. Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep*. 1996; 19:465–471.
- Prinsell, JR, Maxillomandibular advancement surgery for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Am Dent Assoc* 2002; 133:1489–1497
- Roumbaux, PH, Bertrand, B, Boudewyns, A, et al. StandardENT clinical evaluation of sleep-disordered breathing patient: a consensus report. *Acta Otorhinol Belg*. 2002; 56:127–137.

Schendel, SA, Powell, NB. Surgical orthognathic management of sleep apnea. *J Craniofac Surg.* 2007; 18(4):902–911.

Schwab, RJ, Pasirstein, M, Pierson, R, Mackley, A, Hachadoorian, R, Arens, R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:52230.

Stepnowsky, CJ, Jr., Marler, MR, Ancoli-Israel, S. Determinants of nasal CPAP compliance. *Sleep Med.* 2002; 3(3):239–247. [PubMed PMID: 14592213. May].

Tufik, S, Santos-Silva, R, Taddei, JA, Bittencourt, LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010; 11(5):441–446.

Veasey, SC, Guilleminault, C, Strohl, K, et al. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the medical therapy for obstructive sleep apnea task force of the standards of practice committee of American Academy of Sleep Medicine. *Sleep.* 2006; 29:1036–1044.

Vennelle, M, White, S, Riha, RL, Mackay, TW, Engleman, HM, Douglas, NJ. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep.* 2010; 33(2):267–271.

Verse, T, Maurer, JT, Pirsig, W. Effect of nasal surgery on sleep-related breathing disorders. *Laryngoscope.* 2002; 112:64–68.

Younes, M, Ostrowski, M, Thompson, W, Leslie, C, Shewchuk, W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1181–1190.

Young, T, Shahar, E, Nieto, FJ, Redline, S, Newman, AB, Gottlieb, DJ, et al. Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162(8):893–900.

Transtornos do Sono e Doença Cerebrovascular

Octávio Marques Pontes Neto e Leonardo Ierardi Goulart

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda maior causa de morte no mundo e a principal causa de incapacidade no adulto. Tanto os transtornos cerebrovasculares como os transtornos do sono têm considerável prevalência na sociedade moderna sendo, frequentemente, comórbidos. As doenças respiratórias do sono assim como outros transtornos do sono são encontrados, respectivamente, em 50%-70% e 10%-50% de pacientes com doenças cerebrovasculares. Nesses casos, a coexistência dessas patologias pode envolver interações fisiopatológicas influenciando o prognóstico do paciente. Neste capítulo, além de revisarmos a fisiopatologia desta interação, abordaremos o impacto dos transtornos do sono na incidência, risco de recorrência e no prognóstico de pacientes com AVC.

TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) tem prevalência estimada em 9% das mulheres e em 24% dos homens, sendo o mais conhecido e estudado transtorno respiratório do sono. Pacientes com AVC ou SAOS frequentemente compartilham inúmeros fatores de risco cardiovasculares como hipertensão, obesidade e diabetes. Não obstante estas características variadas, há evidências científicas crescentes de que a coexistência destas condições não ocorre de modo inesperado. Ademais, os transtornos respiratórios do sono (TRS) e as doenças cerebrovasculares têm interação independente, que eleva risco mútuo de ocorrência e piora o prognóstico de ambas as condições.

FISIOPATOGENIA DA INTERAÇÃO ENTRE TRS E DOENÇAS CEREbroVASCULARES

A SAOS é, na verdade, um fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular. Os episódios de apneia levam a hipoxemia intermitente (algumas vezes abaixo de 50% de saturação de oxiemoglobina), retenção de CO₂, alterando as respostas hemodinâmicas e autonômicas durante o sono. Além disso, ocorrem mudanças bruscas na pressão intratorácica e aumento da atividade simpática com vasoconstrição periférica e consequente elevação da pressão arterial. O estresse hipoxêmico recorrente leva à liberação de peptídeos vasoativos e de substâncias tróficas que, como a endotelina, podem estar relacionadas com a gênese ou com o agravamento da hipertensão arterial crônica. Concomitantemente, há aumento da resposta inflamatória sistêmica, com elevação dos níveis de moléculas inflamatórias como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR), moléculas de adesão e amiloide A sérico, com maior ativação leucocitária. Os episódios de hipoxemia e reoxigenação característicos da SAOS também produzem mecanismos de estresse oxidativo reforçando possivelmente a disfunção endotelial. Além disso, acredita-se que o aumento de catecolaminas e a privação de sono, relacionados com a SAOS, contribuem para o desenvolvimento de resistência à insulina e intolerância à glicose, de modo independente da obesidade.

O risco para síndrome metabólica na população com transtornos respiratórios do sono é de nove vezes o da população geral. A SAOS tem sido associada a aumento da ativação plaquetária, aumento do fibrinogênio e de outros potenciais marcadores para trombofilia. Ademais, as alterações bruscas da pressão intratorácica durante os episódios de apneia obstrutiva têm sido associadas a disfunção ventricular cardíaca, instabilidade autonômica e hemodinâmica, além de exacerbar *shunts* intracardíacos facilitando a embolia paradoxal. Em relação às alterações hemodinâmicas, estudos sobre o fluxo sanguíneo cerebral durante apneias sugerem aumento da pressão intracraniana durante as pausas obstrutivas que, associado à instabilidade da pressão arterial, resulta em redução transitória da perfusão cerebral. Further, em estudo recente, hipotetizou um comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral durante eventos respiratórios. Conforme ilustrado na [Figura 46.1](#), estes mecanismos, em conjunto, favorecem o desenvolvimento de patologia vascular associada aos TRSs, e sua potencial evolução para morbidade ou mortalidade.

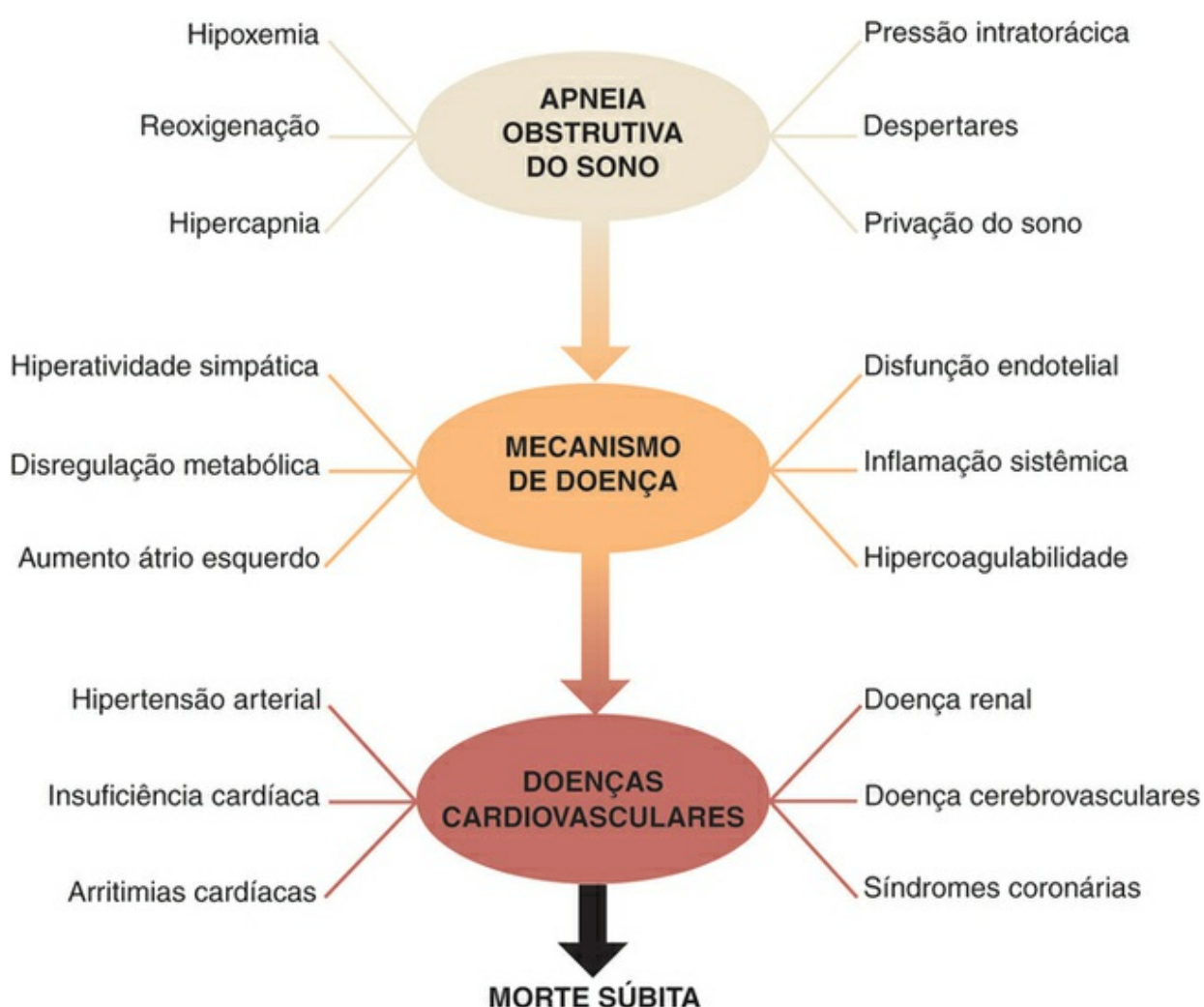


FIGURA 46.1 Fisiopatologia do acometimento hemodinâmico pela apneia obstrutiva do sono com potencial progressão para morbidade/mortalidade por mecanismos cárdio e cerebrovascular. Adaptado de Sommers *et al.*, 2008.

Por outro lado, uma lesão vascular no sistema nervoso central também pode precipitar, agravar ou ocasionar quadro permanente ou transitório de apneias obstrutivas e/ou centrais. Lesões do sistema nervoso central, difusas ou focais, de naturezas diversas, podem desencadear quadros de transtorno respiratório do sono. Lesões supra ou infratentoriais levam, direta ou indiretamente (edema

perilesional/reação sistêmica), a redução da capacidade de coordenação entre os movimentos respiratórios das vias aéreas superiores, musculatura intercostal e diafragmática, favorecendo pausas respiratórias que, na ausência do controle voluntário da vigília, resultam em apneias durante o sono. Outro mecanismo proposto é a redução da sensibilidade de quimiorreceptores por lesões bulbares. Além disso, a maior prevalência da posição supina durante o sono após o AVC, a presença de comorbidades como insuficiência cardíaca, e a predisposição anatômica para SAOS podem estar relacionadas com o surgimento de transtorno respiratório do sono após lesão cerebral.

Em geral, a frequência de pausas respiratórias obstrutivas após o AVC é maior do que as apneias centrais. No entanto, a ocorrência de apneias centrais e a respiração de Cheyne-Stokes restrita ao sono em pacientes não é rara, independentemente da topografia das lesões, do nível de consciência e da presença de insuficiência cardíaca. Portanto, a detecção de apneias na fase aguda de AVC não significa, necessariamente, presença de SAOS antes do evento vascular ou sua persistência a longo prazo.

TRS E RISCO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI)

Diversos estudos sugerem forte associação entre TRS e as doenças cerebrovasculares. Dados epidemiológicos já haviam revelado que o ronco alto habitual, um possível marcador de SAOS, era fator de risco para AVCI, independentemente da obesidade ou da idade. Em análise transversal populacional, que incluiu mais de 6.000 indivíduos, Shahar *et al.* mostraram associação entre os TRS e o AVC isquêmico. Além disso, um índice de apneia-hipopneia (IAH) maior ou igual a 20 foi associado ao risco aumentado de sofrer um primeiro AVC em análise transversal de 1.475 pacientes acompanhados por 4 anos.

Os mecanismos subjacentes ao aumento do risco de AVCI na população com TRS foram abordados na sessão de fisiopatologia e estão sumarizados no [Quadro 46.1](#).

Quadro 46.1 Possíveis mecanismos cerebrovasculares de susceptibilidade nos transtornos respiratórios do sono

Crônicos	Agudos
Estresse oxidativo	Instabilidade hemodinâmica
Inflamação	Arritmias cardíacas
Disfunção endotelial	Flutuação do fluxo sanguíneo cerebral
Hipertensão	Hipoxia intermitente
Aterosclerose Intolerância à glicose Hipoxia intermitente Disautonomia Síndrome metabólica	Disautonomia

O tratamento da apneia do sono com CPAP atenua as complicações vasculares dos TRS, como alterações inflamatórias, disfunção endotelial, arritmias cardíacas e hipertensão arterial. Um estudo controlado, randomizado, envolvendo pacientes com SAOS sem AVC revelou redução da pressão

arterial média, com o uso do CPAP de 3 mmHg. Em estudos farmacológicos com medicação anti-hipertensiva, para cada 1 mmHg de redução na pressão arterial média há redução relativa do risco para AVC de aproximadamente 5%. Portanto, uma redução de 3 mmHg significa diminuição de cerca de 15% no risco para AVC. Portanto, ainda que não existam estudos demonstrando diretamente o papel do tratamento da apneia na redução do risco para doenças cerebrovasculares, a abordagem terapêutica dos TRS é sempre imprescindível.

IMPACTO DOS TRS NA FASE AGUDA DE AVCI

DRS são frequentes na fase aguda de AVCI. Em um estudo realizado na fase aguda, Iranzo *et al.* realizaram exames de PSG noturna e oximetria contínua por 24 horas em 50 pacientes, na primeira noite após a admissão hospitalar. Os pacientes foram monitorados com parâmetros clínicos durante a internação e até 6 meses após a alta. O déficit neurológico na fase aguda foi avaliado pela Escala de AVC da Escandinávia ou SSS (*Scandinavian Stroke Scale*) e a incapacidade após a alta pelo índice de Barthel. Neste estudo, os pesquisadores observaram que 62% dos pacientes na fase aguda de AVC isquêmico apresentaram apneia obstrutiva do sono (AOS), definida como IAH superior a 10. O início dos sintomas de AVC durante o sono ocorreu em 24 (48%) pacientes e se relacionou com IAH maior que 25. Além disso, 15 (30%) pacientes apresentaram deterioração neurológica precoce (definida como diminuição de dois pontos na SSS), o que se relacionou independentemente com hiperglicemia e a AOS na fase aguda.

Bassetti *et al.* realizaram exames de PSG ou poligrafia respiratória nos primeiros 3 dias após o início dos sintomas, em um estudo que avaliou pacientes com AVC isquêmico agudo. O tratamento com CPAP foi utilizado naqueles pacientes que apresentavam $IAH \geq 15$ ou $IAH \geq 10$ associado à sonolência diurna excessiva. Os pacientes foram monitorados clinicamente durante a internação e reavaliados por telefone até 60 meses após a alta. O exame de poligrafia respiratória, validado com PSG, foi repetido após 6 meses. O déficit neurológico na fase aguda foi avaliado pela NIHSS e SSS, e a incapacidade após a alta pelo índice de Barthel e pela escala de Rankin. Nesse estudo, 58% dos pacientes apresentaram AOS, definida como IAH superior a 10. Esta esteve mais presente em indivíduos idosos, diabéticos e com AVC ocorrido durante o sono. Ademais, observou-se correlação entre AOS grave (definida como IAH maior que 30) e idade mais avançada, sexo masculino, IMC elevado, história de HAS, diabetes, doença coronariana e maior sonolência diurna excessiva. O tratamento com CPAP foi iniciado durante a fase aguda em 51% dos pacientes e continuado cronicamente em 15% destes. Finalmente, o IAH se associou positiva e independentemente à mortalidade a longo prazo.

Não obstante o tratamento com CPAP na fase aguda do AVC ser bem tolerado, ainda é incerto que o tratamento dos episódios de apneia obstrutiva em pacientes na fase aguda do AVC leve à melhora na sua evolução neurológica.

DRS E AVC HEMORRÁGICO

Ao contrário do AVC isquêmico, no qual a elevada frequência de SAOS na fase aguda já é bem conhecida, e com evidências crescentes do seu impacto clínico na morbidade e na mortalidade, poucos estudos avaliaram a presença de apneia do sono em pacientes com HIC e seu impacto clínico ([Tabela 46.1](#)).

Tabela 46.1

Comparação entre três principais estudos que avaliaram apneias obstrutivas do sono em pacientes na fase aguda de hemorragia intracerebral

Características	Pontes-Neto <i>et al.</i> , 2010	Szücs <i>et al.</i> , 2002	Parra <i>et al.</i> , 2000
Número de pacientes com HIC	32	33	10
Parâmetros de avaliação das apnéias	Polissonografia	Pulso ximetria, FC e ronco, posição	Poligrafia respiratória
Tempo de inclusão desde HIC	48 horas	6 dias	72 horas
Sexo masculino/feminino	23 / 9	25/8	ND
Idade (anos)	57 ± 11,8	61 ± 11	73 ± 10,5
IMC (kg/m ²)	26,5 ± 4,9	ND	27,3 ± 4,3
Hipertensão arterial	100%	54,5%	ND
Roncos habituais	14 (43,8%)	5 (15,5%)	61 (37,1%) [‡]
NIHSS na admissão	15 (10–20)	18–19	NA
Glasgow na admissão	14 (12–15)	NA	NA
IAH ou índice de dessaturações O ₂ (IDO ₂)	24,27 ± 24,0	25 ± 11 [*]	25 ± 11,9
Índice de apneias obstrutivas	6,6 ± 12,7	NA	5,4 ± 6,7
Índice de apneias centrais	1,1 ± 2,8	NA	11,1 ± 15,1
IAH > 10	20 (62,5%)	21 (64 %) [*]	9 (90%)
Apneia obstrutiva	19 (95%)	NA	ND
Apneia central	1 (5%)	NA	ND
IAH > 20	16 (50%)	13 (40 %) [*]	ND
IAH > 30	9 (28,1%)	ND	4 (40%)
Respiração de Cheyne-Stokes	3 (9,4%)	NA	3 (30%)
Tempo com SpO ₂ < 90% (%)	5,9 ± 14,5	~12 ^{**}	5,7 ± 7,1

HIC: hemorragia intracerebral; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; NIHSS: do inglês: *National Institute of Health Stroke Scale*; ND: informação não disponível; NA: informação não avaliada.

* Usado índice de dessaturações de oxigênio em vez do IAH.

** Informação deduzida dos gráficos do artigo.

‡ Informação relativa ao total de pacientes com AVC isquêmico, AIT e HIC.

Parra *et al.* avaliaram 161 pacientes com um primeiro AVC ou um AIT com até 48 horas de evolução e realizaram registros de parâmetros respiratórios com um aparelho portátil, entre 48 e 72 horas da admissão hospitalar. Entre os 161 pacientes, 10 (6,2%) haviam apresentado HIC; nove (90%) destes pacientes apresentaram IAH maior que 10; e quatro (40%), IAH maior que 30. Em um estudo que incluiu 106 pacientes nos primeiros 6 dias pós-AVC (73 isquêmicos e 33 hemorrágicos), Szücs *et al.* utilizaram um aparelho portátil capaz de registrar a saturação de oxigênio e um eletrocardiograma, para a avaliação de dessaturações noturnas, na primeira semana de AVC. Nesse estudo, 15,5% dos pacientes com HIC apresentavam história de roncos habituais e 64% dos pacientes apresentaram índice de dessaturações de oxigênio superior a 10 eventos por hora. Em estudo recente, Pontes-Neto *et al.* avaliaram 32 pacientes adultos não comatosos na fase aguda de uma hemorragia intracerebral

hipertensiva com um estudo de polissonografia nas primeiras 24 horas do quadro e observaram apneia do sono, definida como IAH superior a 10, em 62,5% deles, com predomínio de apneia obstrutiva do sono. Sintomas prévios de SAOS foram mais frequentes entre pacientes com IAH superior a 10. Além disso, os pesquisadores observaram correlação entre IAH e desenvolvimento de edema perihematoma.

Em conjunto, esses achados sugerem elevada frequência de SAOS previamente ao íctus, em pacientes com HIC de etiologia hipertensiva. É importante ressaltar que estudos que avaliam a prevalência de sintomas de SAOS em pacientes com AVC tendem a subestimar sua ocorrência, por incluírem somente pacientes que sobrevivem ao ictus e pela dificuldade em obter histórico clínico detalhado de distúrbios do sono de pacientes na fase aguda de AVC. É provável, portanto, que a frequência dos sintomas de SAOS prévia ao AVC esteja subestimada nestes estudos.

INSÔNIA

A insônia é uma síndrome frequente entre pacientes que sofreram AVC. Estudos demonstram incidência de insônia pós-AVC em até 57% dos pacientes nos primeiros meses. Em geral, as queixas com relação à dificuldade de iniciar o sono, sono fragmentado, despertar precoce ou insatisfação com a qualidade de sono em pacientes pós-AVC, têm etiologia multifatorial ([Quadro 46.2](#)). A insônia raramente está relacionada de modo direto com as lesões encefálicas. Na maioria desses casos, a insônia é secundária a AVCs subcorticais ou outras topografias relacionadas ao controle sono-vigília, como o prosencéfalo basal.

Quadro 46.2 Principais fatores desencadeantes de insônia após AVC

Condição clínica: cardio ou pneumopatia, medicações, infecção, febre, dor

Ambiente: UTI, hospitalização

Limitação de capacidade funcional

Saúde mental: depressão, estresse, ansiedade

Má higiene do sono

Quanto ao papel da insônia no risco ou prognóstico inerente às doenças cerebrovasculares não são conhecidas evidências diretas, porém a insônia tem impacto direto na qualidade de vida além de estar associada (quando objetivamente constatada), na população geral, à menor expectativa de vida e ao risco aumentado para hipertensão arterial sistêmica. O diagnóstico da insônia deve-se basear na observação e nos relatos do paciente, devendo-se estar atento para a influência de alteração do ritmo circadiano desses pacientes nos sintomas da insônia. A abordagem terapêutica da insônia pós-AVC deve envolver, assim como na insônia em outras populações, tanto técnicas não farmacológicas como medicação indutora do sono como antidepressivos com poder de sedação. As medidas não farmacológicas devem envolver adaptação do ambiente e controle de estímulos. A fim de prevenir quedas, recomenda-se evitar substâncias que causem prejuízo cognitivo ou relaxamento muscular. Em nosso meio pode-se utilizar a Trazodona ou Mirtazapina em baixas doses. Indutores do sono não benzodiazepínicos, como o Zolpidem, devem ser usados com cautela caso estritamente necessários.

TRANSTORNOS DO RITMO CIRCADIANO

Existem evidências da influência do período do dia na ocorrência do íctus cerebrovascular. Cerca de 50% dos AVCs (AVCI, AVCH e AIT) ocorrem entre 6 e 12 horas. Possíveis explicações são as alterações na pressão, frequência cardíaca, níveis de catecolaminas e agregação plaquetária que ocorrem após o despertar e/ou associadas ao sono REM no final da noite. Além de participar do contexto etiológico das lesões cerebrovasculares, o ritmo circadiano pode ser influenciado pelo AVC. Algumas topografias de lesões interferem na secreção circadiana de hormônios e na flutuação circadiana de parâmetros autonômicos.

As alterações circadianas no paciente com AVC devem ser consideradas na abordagem diagnóstica e terapêutica de queixas como a sonolência excessiva e a insônia. O tratamento deve ser conduzido conforme o discutido em sessão específica.

SONOLÊNCIA EXCESSIVA

A sonolência excessiva (aumento da necessidade homeostática de sono) e quadros de hipersonia (aumento do período principal de sono nas 24 horas) podem ocorrer em decorrência de alterações estruturais, em geral, diencefálicas. Há relatos de AVCs talâmicos paramedianos cursando com súbito rebaixamento da consciência seguido de quadro arrastado de hipersonia por meses após a recuperação do coma inicial. Em geral, quando supratentoriais, as topografias mais implicadas na origem da sonolência são hemisféricas extensas (esquerdo mais do que direito e regiões anteriores mais que posteriores). Assim como nos demais sintomas relacionados com lesões vasculares do SNC, a sonolência pode ser secundária à área lesada ou ao edema. Podem haver ainda quadros de narcolepsia ou síndrome de Kleine-Levin sintomáticos secundários, respectivamente, à lesão vascular hipotalâmica posterior ou múltiplos infartos cerebrais. Episódios de sonolência associados a fadiga e/ou a alteração cognitiva não são raros, e podem persistir após a remissão da sonolência.

Em casos de sonolência excessiva/hipersonia, são recomendados a investigação e o tratamento apropriados para etiologias além da doença cerebrovascular. Conforme relatos Modafinil, metilfenidato e antidepressivos estimulantes são eficazes no tratamento sintomático.

TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM

Lesões vasculares no tegmento pontino e/ou tratos tegmentorreticulares, uni ou bilaterais, foram descritas em pacientes em um contexto clínico e polissonográfico característico de transtorno comportamental do sono REM. O tratamento deve ser instituído conforme preconizado na ausência de comorbidade cerebrovascular, respeitando as contraindicações inerentes a cada caso.

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS/MOVIMENTOS PERIÓDICOS DOS MEMBROS

Em estudo que investigou a prevalência de SPI após o AVC isquêmico em 137 pacientes, esse diagnóstico foi constatado em 12,4% dos pacientes até 1 mês após o íctus. Entre o grupo com SPI, 30% apresentavam lesões nos núcleos da base e coroa radiada, 22% na ponte, 14% no tálamo e 12% na cápsula interna, ou seja, regiões relacionadas com o controle motor e circuitos do sono. Ainda que haja correlação entre SPI e aumento do risco cardiovascular, e dos episódios de MPMS com aumento transitório do tônus simpático, não há evidências diretas de seu impacto no risco para AVC ou prognóstico de doença cerebrovascular.

O diagnóstico e o tratamento devem estar de acordo com o que foi abordado em capítulos anteriores.

CONCLUSÃO

Os transtornos do sono são comorbidades ou consequências frequentes relacionadas com as doenças cerebrovasculares. O correto reconhecimento e o tratamento dessas patologias são fundamentais na redução do risco e na melhora do prognóstico e da qualidade de vida do paciente com AVC. Além disso, a correlação clínica com a topografia das lesões encefálicas contribui para o maior entendimento de mecanismos relacionados com as doenças do sono.

REFERÊNCIAS

- Arzt, M, Young, T, Finn, L, Skatrud, JB, Bradley, TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:1447–1451.
- Askenasy, JJ, Goldhammer, I. Sleep apnea as a feature of bulbar stroke. *Stroke*. 1988; 19:637–639.
- Autret, A, Lucas, B, Mondon, K. Sleep and brain lesions: a critical review of the literature and additional new cases. *Neurophysiol Clin*. 2001; 31:356–375.
- Bassetti, C, Aldrich, MS, Chervin, RD, Quint, D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology*. 1996; 47:1167–1173.
- Bassetti, C, Aldrich, MS, Quint, D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke*. 1997; 28:1765–1772.
- Bassetti, C, Aldrich, MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep*. 1999; 22:217–223.
- Bassetti, C, Valko, P. Poststroke hypersomnia. *Sleep Med Clinics*. 2006; 1:139–155.
- Bassetti, CL, Milanova, M, Gugger, M, Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37:967–972
- Beloosesky, Y, Grinblat, J, Laudon, M, Grosman, B, Streifler, JY, Zisapel, N. Melatonin rhythms in stroke patients. *Neurosci Lett*. 2002; 319:103–106.
- Brown, DL, Bapuraj, JR, Mukherji, SK, Chervin, RD, Concannon, M, Helman, JI, et al Lisabeth, LD. MRI of the pharynx in ischemic stroke patients with and without obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2010; 11:540–544.
- Brown, DL, Lisabeth, LD, Zupancic, MJ, Concannon, M, Martin, C, Chervin, RD. High prevalence of supine sleep in ischemic stroke patients. *Stroke*. 2008; 39:2511–2514.
- Buda, AJ, Pinsky, MR, Ingels, NB, Jr., Daughters, GT, Stinson, EB, Alderman, EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*. 1979; 301:453–459.
- Coughlin, SR, Mawdsley, L, Mugarza, JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004; 25:735–741.
- Culebras, A, Moore, JT. Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 1989;

39:1519–1523.

Dawson, SL, Manktelow, BN, Robinson, TG, Panerai, RB, Potter, JF. Which parameters of beat-to-beat load pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? *Stroke*. 2000; 31:463–468.

Dyken, ME, Im, KB. Sleep-Disordered Breathing and Stroke. *Sleep Med Clin*. 2008; 3:361–376.

Dyken, ME, Yamada, T, Berger, A. Transient obstructive sleep apnea and asystole in association with presumed viral encephalopathy. *Neurology*. 2003; 60:1692–1694.

Dyugovskaya, L, Lavie, P, Lavie, L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:934–939.

Elliott, WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: A meta-analysis. *Stroke*. 1998; 29:992–996.

Furter, M, Staudacher, M, Frauscher, B, Brandauer, E, Esnaola y Rojas, MM, Gschliesser, V, Poewe, W, Schmidauer, C, Ritsch-Marte, M, Högl, B, et al. Cerebral vasoreactivity decreases overnight in severe obstructive sleep apnea syndrome: A study of cerebral hemodynamics. *Sleep Med*. 2009; 10:875–881.

Guilleminault, C, Kisisoglu, C, Ohayon, MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004; 27:1507–1511.

Herman, DM, Bassetti, CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009; 73:1313–1322.

Hermann, DM, Siccoli, MM, Brugger, P, et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances in paramedian thalamic stroke. *Stroke*. 2008; 39:62–68.

Hoy, C. J., Vennelle, M., Kingshott, R. N., Engleman, H. M., Douglas, N. J.J. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am.J.Respir.Crit Care Med*. 1999; 159:1096–1100.

Hublin, C, Partinen, M, Koskenvuo, M, Kaprio, J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep*. 2007; 30:1245–1253.

Hung, J, Whitford, EG, Parsons, RW, Hillman, DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990; 336:261–264.

Ip, MS, Lam, B, Ng, MM, Lam, WK, Tsang, KW, Lam, KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:670–676.

Iranzo, A, Santamaria, J, Berenguer, J, Sanchez, M, Chamorro, A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*. 2002; 58:911–916.

Kourembanas, S, Marsden, PA, Mcquillan, LP, Faller, DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest*. 1991; 88:1054–1057.

Lee, SJ, Kim, JS, Song, IU, An, JY, et al. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: Anatomical considerations. *Mov Disord*. 2008; 24:77–84.

Leppävuori, A, Pohjasvaara, T, Vataja, R, et al. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 14:90–97.

Morrell, MJ, Heywood, P, Moosawi, SH, Guz, A, Stevens, J. Unilateral focal lesions in the rostral medulla influence chemosensitivity and breathing measured during wakefulness, sleep, and exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999; 67:637–645.

Ohga, E, Tomita, T, Wada, H, Yamamoto, H, Nagase, T, Ouchi, Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol*. 2003; 94:179–184.

Ozdemir, O, Beletsky, V, Hachinski, V, Spence, JD. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci*. 2008; 268:193–194.

Parra, O, Arboix, A, Bechich, S, Garcia-Eroles, L, Montserrat, JM, Lopez, JA, Ballester, E, Guerra, JM, Sopena, JJ, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:375–380.

Partinen, M, Jamieson, A, Guilleminault, C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients's mortality. *Chest*. 1988; 94:1200–1204.

Partinen, M, Palomaki, H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet*. 1985; 2:1325–1326.

Pennestri, MH, Montplaisir, J, Colombo, R, et al. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2007; 68:1213–1218.

Pepperell, JC, Ramdassingh-Dow, S, Crosthwaite, N. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet*. 2002; 359:204–210.

Phillips, BG, Narkiewicz, K, Pesek, CA, Haynes, WG, Dyken, ME, Somers, VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999; 17:61–66.

Pontes-Neto, OM, Fernandes, RM, Sander, HH, da Silva, LA, Mariano, DC, Nobre, F, Simão, G, de Araujo, DB, dos Santos, AC, Leite, JP, et al. Obstructive sleep apnea is frequent in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and is related to perihematoma edema. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(1):36–42.

Qureshi, AI, Giles, WH, Croft, JB, Bliwise, DL. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I. *Neurology*. 1997; 48:904–911.

Ryan, S, Taylor, CT, McNicholas, WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112:2660–2667.

Shahar, E, Whitney, CW, Redline, S, Lee, ET, Newman, AB, Javier, NF, O'connor, GT, Boland, LL, Schwartz, JE, Samet, JM, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:19–25.

Somers, VK, Abboud, FM. Chemoreflexes—responses, interactions and implications for sleep apnea. *Sleep*. 1993; 16:S30–S33.

Somers, VK, Dyken, ME, Skinner, JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst*. 1993; 44:253–259.

Somers, VK, White, DP, Amin, R, Abraham, WT, Costa, F, Culebras, A, et al Daniels, S, Floras, JS, Hunt, CE, Olson, LJ, Pickering, TG, Russell, R, Woo, M, Young, T. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation*. 2008; 118(10):1080–1111.

Sone, H, Okuda, Y, Bannai, C, Asano, M, Asakura, Y, Yamaoka, T, Suzuki, S, Kawakami, Y, Odawara, M, Matsushima, T, et al. [A case of Shy-Drager syndrome complicated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) and incomplete paralysis of bilateral vocal cords]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1994; 70:75–84.

Svatikova, A, Wolk, R, Shamsuzzaman, AS, Kara, T, Olson, EJ, Somers, VK. Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 108:1451–1454.

Szucs, A, Vitrai, J, Janszky, J, Migleczi, G, Bodizs, R, Halasz, P, Nagy, Z, et al. Pathological sleep apnoea frequency remains permanent in ischaemic stroke and it is transient in haemorrhagic stroke. *Eur Neurol*. 2002; 47:15–19.

Turnbull, F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362:1527–1535.

Urban, P, Morgenstern, M, Brause, K, Wicht, S, Vukurevic, G, Kessler, S, Stoeter, P, et al. Distribution and course of cortico-respiratory projections for voluntary activation in man. *J Neurol*. 2002; 249:734–744.

Vgontzas, AN, Liao, D, Bixler, EO, et al. Insomnia with objective sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009; 32:491–497

Vgontzas, AN, Papanicolaou, DA, Bixler, EO, Kales, A, Tyson, K, Chrousos, GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:1313–1316.

Von, KR, Lored, JS, Ancoli-Israel, S, Mills, PJ, Natarajan, L, Dimsdale, JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest*. 2007; 131:733–739.

Winkelmann, JW, Shahar, E, Sharief, I, Gottlieb, DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2008; 70:35–42.

World Health Organization. World Health Statistics 2008. Theakston, F. 29;36-31;55. 2008.

Xi, Z, Luning, W. REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep Med*. 2009;

10:143–146.

Young, T, Palta, M, Dempsey, J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993; 328:1230–1235.

CAPÍTULO 47

Parassonias do Sono Não REM

Andrea Bacelar e Álvaro Pentagna

As parassonias são comportamentos ou sensações involuntárias, por vezes desagradáveis, que ocorrem durante o estado de sono.

No imaginário popular, as parassonias têm várias explicações, desde a expressão de desejos reprimidos à ocorrência de fenômenos fantasmagóricos ou de experiências espirituais. Além disso, fazem parte de histórias cômicas e trágicas e estão cercadas de superstições, como o risco de morte da pessoa em estado de sonambulismo se for despertada de maneira brusca.

Essa fascinação que as parassonias despertam deve-se ao fato de ainda existirem interpretações do sono como um momento de inatividade do corpo ou até mesmo de um estado intermediário da morte. Atualmente credita-se ao sono uma condição de outro estado comportamental do sistema nervoso central além da vigília, o que esclarece a presença de atividade elétrica cerebral durante sua ocorrência como foi registrada pela primeira vez, Berger. Isso também nos dá pistas sobre o que poderia ocorrer durante um episódio de parassonia.

Dessa forma, sabendo que há atividade elétrica cerebral tanto na vigília quanto durante o sono, a ideia de ocorrência de comportamentos semelhantes à vigília durante o sono passa a ser plausível. Esta atividade seria a explicação das parassonias e dos sonhos, epifenômenos do período de sono. Em parte, esta afirmação está correta. Seu erro está no fato das parassonias não serem exclusivamente do estado de sono, mas, por vezes, estarem relacionadas com a transição entre a vigília e o sono.

Após a descrição dos movimentos oculares rápidos por Aserinsky e Kleitman, o estudo do sono chegou a um divisor de águas que mostrou que este estado comportamental não é único, mas pode ser caracterizado em dois². Pelos movimentos oculares rápidos (em inglês, *rapid eye movement* – REM), o sono foi dividido em REM e não REM (NREM). A descrição desses estados comportamentais do sono já foi discutida em capítulo anterior e seu conhecimento é muito importante para a compreensão do presente texto uma vez que as parassonias também foram divididas entre REM e NREM.

Desde 2005, após a publicação da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, as parassonias ocuparam uma posição entre os grupos principais e foram descritas da seguinte forma:

1. Parassonias relacionadas com o sono não REM
 - a. Transtornos do despertar
 - Despertar confusional
 - Transtorno de comportamento sexual durante o sono
 - Transtorno de comportamento alimentar durante o sono
 - b. Sonambulismo
 - c. Terror noturno
2. Parassonias relacionadas com o sono REM
 - a. Transtorno comportamental do sono REM
 - b. Paralisia do sono

c. Pesadelos recorrentes

3. Outras parassonias

a. Relacionada com transtornos dissociativos

b. Enurese noturna

c. Relacionado com gemência

d. Cabeça em explosão

e. Relacionado com alucinações

f. Transtorno alimentar

g. Inespecífica

h. Por droga ou outras substâncias

i. Por condição médica.

Este capítulo irá discorrer sobre as parassonias do sono NREM, porém não pode ser separado do outro capítulo sobre as parassonias do sono REM, uma vez que ambos os textos devem se complementar e que há um importantíssimo diagnóstico diferencial entre elas.

Inicia-se com uma explicação sobre a provável fisiopatologia das parassonias do sono NREM, seguido do detalhamento de cada uma. O texto finaliza com os métodos diagnósticos que podem ser utilizados, os diagnósticos diferenciais e o tratamento.

FISIOPATOLOGIA

Não é em vão o termo “transtornos do despertar” quando se fala sobre as parassonias. O despertar é comumente o gatilho para um evento de parassonia. É ele que vai levar a atividade elétrica cerebral a um estágio transicional de ondas lentas de elevada amplitude mescladas a atividade alfa e beta em que o sono e a vigília se confundem e nenhum deles predomina.

Assim sendo, observa-se um elemento importante do sono NREM: a inércia do sono. Durante o sono NREM há um predomínio do tônus gabaérgico e dessa forma temos um estado comportamental de baixa interação ambiental e atividade elétrica cerebral caracterizada por ondas lentas e de elevada amplitude, principalmente durante o estágio N3. Despertares nesta fase tornam o sistema nervoso central susceptível à parassonia, pois essa atividade inibitória pode-se manter durante a transição entre o sono e a vigília e prolongar este estado letárgico num indivíduo que estaria acordado.

Todavia, a associação exclusiva entre a instabilidade do sono e a inércia não são suficientes para desencadear a parassonia. É sabido que os pacientes que têm algum tipo de parassonia NREM, não raramente apresentam frequentes microdespertares durante o período de sono de ondas lentas sem apresentarem o evento. Se esses indivíduos apresentassem um episódio de parassonia após qualquer microdespertar durante o sono NREM eles teriam vários eventos em todas as noites de sono, o que não acontece. Assim, é importante que se desencadeie a ativação de um centro motor. Trata-se de sistemas mais primitivos da motricidade e do comportamento onde estariam padrões motores para a sobrevivência da espécie como defesa, alimentação e atividade sexual. Além disso, existem engramas motores que podem ser ativados como a deambulação, a fala e o choro. Esses são os comportamentos apresentados durante um episódio de parassonia NREM.

Conhecendo esses três componentes da fisiopatologia das parassonias do sono NREM, pode-se criar a sequência de um episódio da seguinte forma: qualquer evento que desencadeie um despertar durante o sono NREM, principalmente durante o estágio N3, pode levar à ativação de um centro ou engrama motor que será o comportamento apresentado durante a parassonia. Com a inércia do sono, mantém-se o estado de “lentificação” necessário para que a parassonia ocorra ([Figura 47.1](#)).

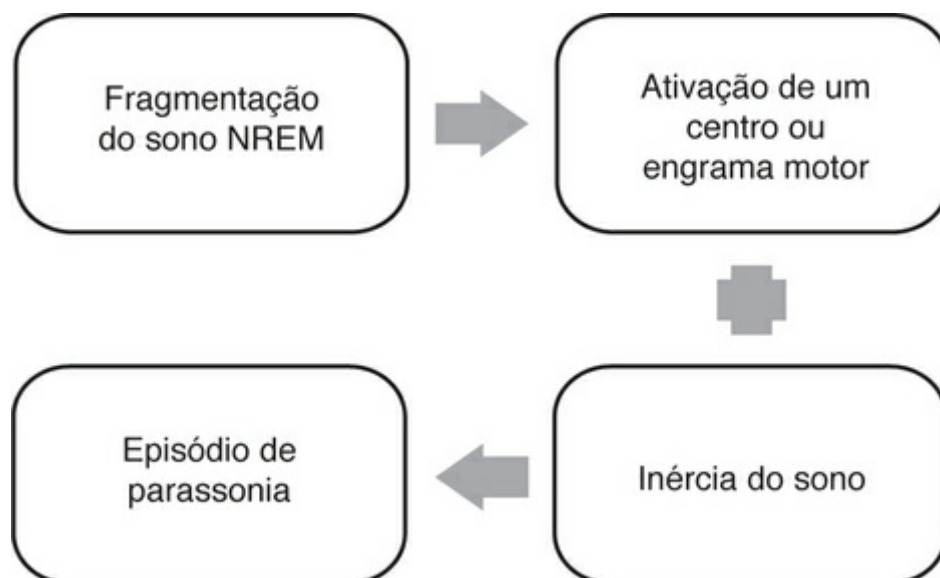


FIGURA 47.1 Sequência de desencadeamento das parassonias do sono NREM.

Terzaghi *et al.* descreveram um caso de parassonia NREM durante um monitoramento eletroencefalográfico cortical de rotina para uma cirurgia de epilepsia. Foram observados surtos de ondas lentas na frequência delta com projeção nos córtices frontal, parietal e dorsolateral associados a uma atividade rápida beta nas áreas motora e do cíngulo muito semelhante àquela apresentada durante execução motora da vigília. Um quadro comportamental de padrão complexo sexual, diferente das crises geralmente apresentadas pelo paciente, ocorreu após 5 segundos da alteração no eletroencefalograma. Este achado foi muito semelhante a uma descrição de episódio de sonambulismo durante exame de SPECT cerebral, ou seja, atividade cerebral de sono nas áreas frontoparietais associada a atividade de vigília nas áreas motoras e do cíngulo, muito relacionadas com a ativação dos centros motores.

No entanto, não se sabe ao certo quais são os fatores que diferenciam entre aqueles que apresentam um episódio de parassonia do sono NREM e quem não sofre com elas. Existe uma provável relação genética, porém ainda não se conhecem o padrão de herança e de expressão dos genes, muito menos quais proteínas e estruturas neurais estariam envolvidas. Lecendreux *et al.*, encontraram o HLA DQB1 em 35% de pacientes com sonambulismo contra 8% no grupo controle.

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Despertar confusional

Despertar confusional consiste em confusão mental ou comportamental no momento de um despertar a partir de um sono NREM, na primeira parte da noite podendo ocorrer, também, pela manhã. O despertar com confusão mental apresenta-se com mais agitação do que o sonambulismo. Um episódio típico começa com gemência, o paciente apresenta-se desorientado no tempo e no espaço, com fala arrastada, não reativa a estímulos externos e não há ativação autonômica exceto eventualmente sudorese. Há amnésia anterógrada e retrógrada para o evento. Durante um despertar confusional, especialmente se houver manipulação, quando parentes tentam consolar crianças, o comportamento pode ser inapropriado com maior resistência e por vezes violento, podendo durar minutos ou até 1 hora. A maioria dos episódios dura 5 a 15 minutos. Em alguns casos de privação de sono, transtornos do humor, consumo de álcool, apneia obstrutiva do sono, uso de medicações

psicotrópicas, abuso de drogas ou despertares forçados no início do sono, podem precipitar um despertar confusional. Mais comum em crianças de até 5 anos de idade, com prevalência de 17% entre 3 a 13 anos. São comuns sonilóquios, gritos, choro inconsolável, bruxismo. Geralmente é benigno e autolimitado, e cerca de 17% a 20% desenvolvem sonambulismo na adolescência.

Inércia do sono matinal grave é uma das variantes clínicas de despertar com confusão mental em adultos. Também chamada de embriaguez grave do sono. Presente em adultos jovens com menos de 35 anos de idade é caracterizada por uma confusão mental com amnésia ocorrendo na transição do sono NREM para a vigília no momento do despertar matinal e repetidos episódios de readormecer após o paciente ter sido despertado. São frequentes os constantes atrasos no horário para o trabalho e situações constrangedoras decorrentes de comportamentos inadequados por vezes de natureza sexual ou comportamentos agressivos durante o período de confusão mental.

É importante ressaltar a associação dos transtornos do despertar com síndrome da resistência das vias aéreas superiores e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e seu tratamento. Existem relatos de comportamentos complexos e violentos e parassonias NREM durante o rebote deste sono nos pacientes tratados da SAOS e recorrentes episódios de transtornos alimentares durante o sono.

Transtorno Alimentar Relacionado com o Sono (TARS)

O TARS é outra variante de transtornos do despertar com confusão mental em adultos de acordo com a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono. Foi descrita pela primeira vez em 1991 por Schenck e colaboradores em 19 pacientes adultos

É caracterizado por frequentes episódios de ingestão de alimentos ou bebidas durante o sono noturno associados a despertares confusionais. A ingestão alimentar causa interrupção da continuidade do sono, sintomas de insônia, sono não reparador e sonolência diurna. Os episódios alimentares são caracteristicamente involuntários, e o nível de consciência para o ato é variável. As consequências negativas para o portador incluem ganho ponderal (vários quilos de 3 a 32 kg), anorexia matinal, desconforto abdominal, hipercolesterolemia, hiperglicemia e são comuns. Os alimentos ingeridos não fazem parte da dieta normal, doces e massas são os alimentos mais consumidos. Não há geralmente relatos de ingestão de frutas, verduras, medicações, bebidas alcoólicas ou cafeína. Alguns pacientes podem ingerir comidas quentes demais, congeladas, cruas ou ingestão de ração de cachorro ou gato. Pode ocorrer ingestão de materiais não alimentares, substâncias como cinzas de cigarro, cola ou detergente, causando intoxicações. Há uma sequência comportamental típica do episódio consistindo de levantar-se da cama e seguir até a cozinha e imediatamente iniciar a ingestão compulsiva. Não há relato de fome ou sede por parte dos pacientes.

A prevalência do TARS é de cerca de 0,45% a 2% na população em geral, e, destes, 66% a 83% dos casos acometem o sexo feminino com início entre 22 e 29 anos de idade e tendem a ter uma evolução crônica com duração de 11 a 15 anos. A prevalência de TARS em populações clínicas com transtornos alimentares é mais significativa. Por exemplo, na bulimia e anorexia nervosa a prevalência de TARS é de 8% a 17%, em pacientes obesos é de 14%, e em populações de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica chega ser de 42%. Cerca de 58% dos pacientes apresentam episódios alimentares todas as noites, pelo menos uma vez por noite, havendo relatos de até seis vezes por noite.

O nível de consciência durante os episódios alimentares podem variar entre os episódios na mesma noite ou de uma noite para outra. Lembrança parcial (53% dos casos) ou amnésia total (32% dos casos) ou lembrança completa (15% dos casos). Os episódios com alteração do nível consciência ocorrem sem cuidados adequados no preparo de alimentos havendo riscos de engasgos, aspiração, queimaduras de pele (mãos, tronco ou rosto) e mucosa oral, lesões odontológicas, cortes ou danos materiais como incêndio podem ocorrer.

Crítérios Diagnósticos do Transtorno Alimentar Relacionado com o Sono de acordo com a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono

- a. Episódios recorrentes de comer e beber involuntários ocorrendo durante o principal período de sono principal
- b. Um ou mais dos seguintes deve estar presente com os episódios recorrentes de comer e beber involuntários:
 - Padrão de ingestão alimentar desorganizado com consumo de formas ou combinações de alimentos peculiares ou substâncias não comestíveis ou tóxicas.
 - Insônia relacionada com ruptura do sono decorrente de episódios de consumo alimentar recorrente, com a sensação de sono não reparador, fadiga diurna ou sonolência.
 - Ferimentos, lesões (queimaduras) e danos materiais relacionados com o sono.
 - Comportamentos perigosos ocorridos durante a busca de alimentos ou enquanto cozinha alimentos.
 - Consequências sistêmicas com anorexia matinal.
 - Consequências adversas para a saúde em consequência da recorrência de ingestão de alimentos altamente calóricos (ganho de peso, hipercolesterolemia ou crise de gota).
- c. Este transtorno não é melhor explicado por outro transtorno do sono, clínico ou neurológico, transtorno psiquiátrico ou uso de medicamentos ou substâncias.

Cerca de 50% dos pacientes com TARS apresentam histórico de outros transtornos primários do sono como SPI, DMPM, bruxismo, comportamento sexual durante o sono, síndrome da apneia obstrutiva do sono ou padrão irregular de sono. História de sonambulismo durante a infância é considerada um importante fator predisponente para TARS. Abuso de substâncias, transtorno depressivo, abstinência de álcool, nicotina, cocaína, hepatite viral, encefalite herpética, ansiedade. Depressão pode ser uma consequência do descontrole de peso.

TARS pode ser induzido por zolpidem, triazolam, lítio e agentes anticolinérgicos ou associados a situações estressantes.

Transtorno Sexual Relacionado com o Sono

A parassonia sexual é outra variante clínica de despertar confusional em adultos, porém apresentando comportamentos sexuais e amnésia. A prevalência é desconhecida e é pouco relatada por pacientes e por familiares, descrita originalmente em adultos jovens do sexo masculino. Essas pessoas apresentam um comportamento sexual normal durante a vigília, mas possuem uma história pessoal ou familiar de distúrbios do despertar durante sono NREM. As manifestações sexuais ocorrem durante um despertar confusional, associado a sonambulismo ou comportamento alimentar emergindo na primeira metade da noite ou a partir do despertar matinal. Amnésia total para o episódio é a regra. Não há descrições de comportamento sexual durante o sono a partir de sono REM ou associado ao TCSREM.

Os episódios se apresentam como comportamentos sexuais dirigidos a outras pessoas no mesmo ambiente de sono independente de quem seja como assediar a parceira, filha (o), despir-se, masturbação violenta com vocalizações ininteligíveis. O comportamento sexual durante o sono pode causar implicações médico-legais.

Sonambulismo

Sonambulismo é definido e classificado como um transtorno do despertar com episódios semelhantes

em adultos e crianças. Os episódios de sonambulismo caracterizam-se por comportamentos motores iniciando-se abruptamente a partir do sono NREM com confusão mental e amnésia. Comportamentos semiestruturados, automáticos como sentar-se na cama, levantar e até deambular vagarosa e calmamente (o que não ocorre no TCSREM) caracteristicamente de olhos abertos e vidrados com uma expressão facial vaga e distante sem expressão de medo ou terror. Há certo grau de gerenciamento do meio ambiente evitando obstáculos ou superando-os como abrir portas, mas acidentes como cair de escadas, tropeçar em objetos durante a marcha podem acontecer. Alguns eventos podem-se associar com alucinações hipnagógicas aterrorizantes do tipo visuais em que os pacientes relatam a necessidade de escapar de uma situação de perigo como intrusos no ambiente de sono, cobras etc., e causam autolesões.

Nos adultos podem ocorrer manifestações motoras mais vigorosas durante os episódios de sonambulismo agitado, em que o paciente tenta aparentemente fugir de alguma ameaça. O paciente pode correr, gritar, com atos agressivos, lesivos, pular de uma janela, realizar atos inadequados, como urinar ou defecar fora do banheiro, ou até conduzir um veículo. Os episódios terminam espontaneamente. A duração dos episódios pode ser de 1 a 19 minutos ou até horas e há relatos de violência durante um episódio de sonambulismo, mais comumente relacionados a homens jovens. A atividade autonômica é mínima e proporcional ao grau de agitação. Há geralmente amnésia total para o evento e se o paciente for acordado, há confusão mental e em adultos pode haver relatos de sonhos fragmentados e pouco estruturados e geralmente do tipo fuga ou luta.

O quadro clínico de sonambulismo em adultos pode ser menos típico com episódios ocorrendo na metade ou final do período de sono, com a presença de lembranças de sonhos vívidos, onirismo com enredos complexos e ausência de amnésia ao despertar.

O sonambulismo é mais comum em crianças entre 5 e 15 anos de idade, com pico entre 8 e 12 anos (prevalência de 2% a 17%), sem predominância de gênero, desaparecendo ao redor dos 15 anos de idade. Muitas das crianças que desenvolvem sonambulismo apresentam despertares confusionais até os 5 anos de idade. Cerca de 25% das crianças pré-pubescentes com SN persistem com SN na idade adulta. A prevalência em adultos é de cerca de 4%. A persistência de sonambulismo após os 10 anos ou o aparecimento após os 16 anos de idade estão fortemente associados a história familiar de parassonias e com comportamentos lesivos, enquanto o quadro clínico na criança é mais benigno sem violência. Sonambulismo lesivo é mais comum no sexo masculino.

Alguns sintomas associados são: enurese, sonilóquio, bruxismo, enxaquecas.

Terror noturno (TN)

TN é caracterizado por um despertar confusional súbito nas primeiras horas da noite, acompanhado de sentar na cama, há um grito estridente e agudo compatível com reação de fuga ou luta, há intensa ativação do sistema nervoso autonômico (taquicardia, taquipneia, vermelhidão de pele, sudorese, midríase, aumento do tônus muscular) e fácies de extremo terror. A criança fica irresponsiva, e os pais inconsolados. Exceto por algumas imagens a criança tem amnésia ao episódio. A memória inclui necessidade de lutar com monstros ou outras ameaças. Pode haver vocalizações incoerentes ou chamamentos por parentes, entretanto eles não estão acordados.

O TN é o exemplo do paradoxo, hiperatividade autonômica endógena com aumento do limiar para despertar. Nos adultos pode haver deambulação ou até correr, relatos de sonhos fragmentados, e comportamentos lesivos violentos. Os episódios duram de 5 a 20 minutos.

TN tem uma prevalência de 1% a 6% na infância com pico entre 4 a 12 anos de idade e de cerca de 2% em adultos. É mais comum no sexo masculino. A persistência ou o aparecimento na idade adulta tem as mesmas implicações fisiopatológicas que o sonambulismo e é um diagnóstico diferencial com

cefaleia em salvas. Noventa por cento dos pacientes tem história familiar de sonambulismo ou sonilóquios. Segue tabela 1 comparando as principais parassonias não REM ([Tabela 47.1](#)).

Tabela 47.1
Principais características das parassonias NREM

	Sonambulismo	Despertar confusional	Terror noturno
Ocorrência	1 1/3 da noite	=	=
Duração	1–5 min	5–40 min	1–3 min
Agitação	discreta	moderada	importante
Alterações autonômicas	leve	moderada	importante
Incidência	30%	15–30%	1%
Idade	Pré-escolar	lactente	adolescente
amnésia	sim	sim	sim
Limiar de despertar	alto	alto	alto
Hist. familiar	comum	comum	comum

Fatores precipitantes de TN são: distúrbios respiratórios do sono, síndrome das pernas inquietas, privação de sono, febre, distensão de bexiga ou medicações depressoras do SNC.

Lembranças de sonhos ocorrendo a partir de despertares de sono NREM ocorrem em 5% a 74% das vezes. Esses sonhos de sono NREM são mais curtos, menos vívidos, mais simples e mais semelhantes a pensamentos do que sonhos reais.

Diagnóstico

O diagnóstico das parassonias do sono NREM é predominantemente clínico. Uma anamnese detalhada associada ao conhecimento dos tipos de parassonias pode ser suficiente para estabelecer uma hipótese diagnóstica bem elaborada.

O único método diagnóstico disponível é a polissonografia associada ao monitoramento por vídeo. Nas suspeitas de parassonia do sono NREM, pode-se solicitar privação de sono na noite anterior para provocar um rebote de sono de ondas lentas durante o registro e, assim, aumentar as chances de desencadear um evento. Durante o sono de ondas lentas, o técnico provoca um estímulo tátil ou auditivo com intensidade suficiente para provocar um microdespertar que seria o gatilho para ativar o centro motor de um episódio de parassonia. Apesar de sua alta especificidade, a sensibilidade é baixa, já que nem todo despertar será desencadeador de um evento. Assim, seu uso não é essencial para o diagnóstico.

Além disso, o diagnóstico diferencial deve ser sempre levado em conta. As principais doenças que podem ser confundidas com uma hipótese de parassonia do sono NREM estão listadas no [Quadro 47.1](#).

Quadro 47.1 Diagnóstico diferencial das parassonias do sono NREM
Parassonias do sono REM
Epilepsia (destaque para as crises noturnas do lobo frontal)
Síndrome de Kleine-Levin

Narcolepsia (alucinações e paralisia do sono)
Síndrome demencial
Delirium
Episódios psicóticos
Simulação

O eletroencefalograma é comumente realizado para a pesquisa de eventual epilepsia uma vez que a faixa etária de início das parassonias do sono NREM se confunde com o primeiro pico de incidência das epilepsias. O uso do questionário FLEP (*Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias*) pode ser útil para distinguir das epilepsias do lobo frontal, porém autores têm recomendado a revisão de algumas de suas limitações para que seja utilizada de forma sistemática.

O principal destaque do diagnóstico diferencial está nas parassonias do sono REM. Existem características que as diferenciam entre si e o transtorno comportamental do sono REM é a principal delas ([Tabela 47.2](#)).

Tabela 47.2

Diagnóstico diferencial entre as parassonias do sono NREM e o transtorno comportamental do sono REM

Parassonia	NREM	Transtorno comportamental do sono REM
Idade de início	Crianças, adolescentes e adultos jovens	Idosos
Comportamento	Comumente estereotipado de acordo com o tipo	Geralmente de agressão, fuga ou defesa
Interação com o ambiente	Parcial	Nenhuma
Memória sobre o evento	Raro e, se existente, vago	Recordação significativa de sonho vívido

Tratamento

O tratamento medicamentoso nem sempre é necessário. Deve-se determinar qual é o impacto da parassonia na vida do paciente para se estabelecer sua necessidade e qual a melhor forma de fazê-lo. Além disso, no caso do sonambulismo e do terror noturno, a parassonia pode ser autolimitada e, portanto, apenas a observação e orientações aos familiares sobre como lidar com o paciente durante um evento são suficientes.

Durante um evento de parassonia, a principal atitude daqueles que se encontra com o paciente deve ser de calma. O mito de risco de morte ao despertar um paciente talvez esteja relacionado com um real risco de se causar um episódio de agitação por despertar confusional, e tanto o paciente quanto o interventor podem machucar-se. O melhor a se fazer é conduzir o paciente de forma suave até seu quarto para que se deite e retome o sono. Nos casos de terror noturno, o profissional deve orientar muito bem os pais sobre a limitação do tempo de doença e que as tentativas de consolo podem prolongar o evento, apesar da angustiante situação de choro da criança. Nos eventos de agitação, quem assiste o paciente deve evitar que ele se machuque e aguardar até que o episódio acabe.

As orientações sobre higiene do sono são essenciais, pois diminuem a frequência de despertares durante a noite. Alimentos como álcool e cafeinados também são fragmentadores do sono.

O tratamento medicamentoso geralmente oferece boa resposta com doses baixas de medicação. Seu principal objetivo está em consolidar o sono e reduzir os episódios de despertar que possam ativar os centros motores da parassonia. Os medicamentos com mais evidências são os benzodiazepínicos e

os antidepressivos tricíclicos, sendo o clonazepam e a amitriptilina os mais utilizados. A facilidade de administrá-lo por doses pequenas e titulação através de gotas tornam o clonazepam a escolha principal. A administração do fármaco é feita geralmente 30 a 60 minutos antes de dormir. Outras publicações descrevem opções terapêuticas como a paroxetina e a trazodona, porém são raramente utilizadas devido à alta eficácia no tratamento inicial. Existem relatos de casos em que o uso de outros medicamentos de efeito hipnótico desencadearam episódios de parassonia, como o zolpidem, a mirtazapina, a quetiapina e a olanzapina.

REFERÊNCIAS

American Academy of Sleep Medicine/International Classification of Sleep Disorders. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

Aserinsky, E, Kleitman, N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*. 1953; 118:273–274.

Balon, R. Sleep terror disorder and insomnia treated with trazodone: a case report. *Ann Clin Psychiatry*. 1994; 6:161–163.

Bassetti, C, Vella, S, Donati, F, Wielepp, P, Weder, B. SPECT during sleepwalking. *Lancet*. 2000; 356:484–485.

Berger, H. Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. *J Psychol Neurol*. 1930; 40:160–179.

Chiu, YH, Chen, CH, Shen, WW. Somnambulism secondary to olanzapine treatment in one patient with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(2):581–582.

Guilleminault, C, Kirisoglu, C, da Rosa, AC, Lopes, C, Chan, A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med*. 2006; 7:163–170.

Hafeez, ZH, Kalinowski, CM. Somnambulism induced by quetiapine: two case reports and a review of the literature. *CNS Spectr*. 2007; 12(12):910–912.

Hoque, R, Chesson, AL, Jr. Zolpidem induced sleepwalking, sleep related eating disorder and sleep-driving: fluorine-10-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(5):471–476.

Hublin, C, Kaprio, J, Partinen, M, Heikkilä, K, Koskenvo, M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology*. 1997; 48(1):177–181.

Kolivakis, TT, Margolese, HC, Beauclair, L, Chouinard, G. Olanzapine-induced somnambulism. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(7):1158.

Kozlov, A, Huss, M, Lansner, A, Kotaleski, JH, Grillner, S. Simple cellular and network control principles govern complex patterns of motor behavior. *PNAS*. 2009; 106(47):20027–20032.

Laberge, L, Tremblay, RE, Vitaro, F, Montplaisir, J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics*. 2000; 106(1pt1):67–74.

- Lecendreux, M, Bassti, C, Dauvilliers, Y, Mayer, G, Neidhart, E, Tafti, M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Mol Psychiatry*. 2003; 8(1):114–117.
- Lillywhite, AR, Wilson, SJ, Nutt, DJ. Succesfull treatment of night terrors and somnambulism with paroxetine. *Br J Psychiatry*. 1994; 164:551–554.
- Manni, R, Terzaghi, M, Repetto, A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM sleep parasomnias: data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia*. 2008; 49(9):1581–1585.
- Morgenthaler, TI, Silber, MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med*. 2002; 3:323–327.
- Nitz, D, Siegel, JM. GABA release in posterior hypothalamus across sleep-wake cycle. *Am J Physiol*. 1996; 271:1707–1712.
- Ohayon, M, Guilleminault, C, Priest, RG. Night terrors, sleep-walking, and confusional arousal in the general population: Their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:268–276.
- Paquet, V, Strul, J, Servais, L, Pelc, I, Fossion, P. Sleep-related eating disorder induced by olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(7):597.
- Pressman, M. Disorders of Arousal from sleep and Violent Behavior: the role of physical contact and proximity. *Sleep*. 30(8), 2007.
- Schenck, C, Hurwitz, T, Bundlie, S, Mahowald, M. Sleep-related eating disorders: polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders. *Sleep*. 1991; 14(5):419–431.
- Schenck, C, Hurwitz, T, O'Connor, K, Mahowald, M. Additional categories of sleep-related eating disorders and the current status of treatment. *Sleep*. 1993; 16(5):457–466.
- Schenk, CH, Milner, DM, Hurwitz, TD, Bundlie, SR, Mahowald, MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry*. 1989; 146:1166–1173.
- Tassi, P, Muzet, A. Sleep inertia. *Sleep Med Rev*. 2000; 4:341–353.
- Tassinari, CA, Rubboli, G, Gardella, E, Cantalupo, G, Calandra-Buonaura, G, Vedovello, M, et al. Central Pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci*. 2005; 26(Suppl 3):223–232.
- Terzaghi, M, Sartori, I, Tassi, L, Didato, G, Rustioni, V, LoRusso, G, Manni, R, Nobili, L. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep*. 2009; 32(3):409–412.
- Ye, YW, Chen, CH, Feng, HM, Wang, SC, Kuo, SC, Chen, CK. New onset somnambulism associated with different dosage of mirtazapina: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(4):232–233.

Zadra, A, Pilon, M, Joncas, S, Rompré, S, Montplaisir, J. Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J Sleep Res.* 2004; 13:279–284.

CAPÍTULO 48

Parassonias do REM

Raimundo Nonato Delgado Rodrigues e Alan Luiz Eckeli

Atualmente, as parassonias são definidas como eventos físicos ou experiências comportamentais que ocorrem durante o sono, na transição entre a vigília e o sono ou, ainda, durante despertares a partir do período de sono. Tais eventos, que correspondem a ativações do sistema nervoso central em suas diversas vertentes (motora, sensitiva, autonômica), também podem ser entendidos como desordens nas fronteiras entre os estados básicos de vigília e sono e, intrinsecamente, entre o sono não REM (NREM) e o REM. Além disso, as parassonias servem também como o canal através do qual diversas condições clínicas, como transtornos de ansiedade, pós-traumáticos ou estados dissociativos, podem-se manifestar.

Neste capítulo, abordaremos as parassonias que ocorrem durante o REM, a saber, o transtorno de comportamento, os pesadelos, a paralisia do sono isolada, as paradas sinusais e as ereções durante o REM.

TRANSTORNO DE COMPORTAMENTO DURANTE O SONO REM (TCSR)

Definição

O TCSR é uma parassonia caracterizada por comportamentos anormais que surgem durante o sono REM, com o potencial de causar lesões físicas ou interrupção do sono. Tais comportamentos estão associados à intensa atividade onírica, representando uma “reencenação”, no plano do real, de um pesadelo ou sonho de conteúdo geralmente violento ou chocante. Além disso, existe concomitantemente uma atividade eletromiográfica anormalmente presente e elevada, tanto no período de REM tônico quanto fásico.

O reconhecimento do TCSR como uma entidade clínica à parte veio após a publicação, em 1986, de uma interessante série de casos de pacientes adultos pela equipe de Schenck e colaboradores em Minnesota, Estados Unidos. No entanto, desde a década de 1960, lesões pontinas bilaterais adjacentes ao *locus coeruleus* já se haviam demonstrado capazes de causar a perda da atonia muscular e comportamento onírico durante o REM em modelos animais (gatos), fornecendo dados importantes para a compreensão ulterior desta parassonia.

O TCSR é uma condição de significativa importância clínica sob vários aspectos. Em primeiro lugar, suas manifestações guardam um enorme potencial para causar lesões corporais no próprio paciente ou na pessoa que com ele compartilha o leito. Pode-se, igualmente, prever que as atitudes violentas que compõem tais episódios venham eventualmente a ter implicações legais, uma vez que são tomadas por um indivíduo durante seu sono, portanto, legalmente “insano”. Neste aspecto, a esmagadora prevalência masculina dos casos de TCSR tem chamado a atenção de diversos estudiosos no assunto, que consideram ser a violência uma atitude característica do indivíduo masculino em diversas espécies.

Em segundo lugar, diversos estudos longitudinais têm demonstrado a relação entre o TCSR e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, sobretudo a atrofia múltipla de sistemas (AMS), a doença de corpos de Lewy (DCL) ou a doença de Parkinson (DP). Além disso, numerosas outras comorbidades já foram descritas, como, por exemplo, narcolepsia-cataplexia, síndromes paraneoplásicas e esclerose múltipla. Da mesma forma, foram relatadas diversas medicações cuja prescrição esteve temporalmente associada ao surgimento do TCSR, como alguns antidepressivos (p. ex.: sertralina, fluoxetina, venlafaxina, clomipramina, paroxetina, escitalopram e citalopram) e betabloqueadores.

Alguns, quando estudam longitudinalmente a evolução das associações mórbidas, cada vez mais frequentes na história natural desta parassonia em homens de meia-idade e idosos, tendem a propor que o termo TCSR “idiopático” seja mudado para “criptogênético”.

Em terceiro lugar, sob o plano terapêutico, as manifestações clínicas do TCSR respondem admiravelmente ao uso de clonazepam em doses definidas. Este tratamento, embora sem efeito sobre a evolução dos quadros neurodegenerativos associados, impede em grau razoável a ocorrência das manifestações motoras durante o sono, ao mesmo tempo que abranda com eficácia o teor violento dos sonhos, a “doença de pesadelos” apresentados por esses pacientes.

Características clínicas e polissonográficas

O TCSR surge após os 50 anos de idade e sua prevalência estimada em estudos populacionais é de 1%.

Clinicamente, em geral se manifesta por comportamento de características agressivas durante o sono, envolvendo comumente socos, pontapés, sobressaltos e intensa gesticulação, com a possibilidade de sentar ou saltar do leito (e as óbvias lesões corporais em consequência). Além disso, inclui-se vocalização, por vezes acalorada com xingamentos e ofensas, ou ainda riso, choro ou canto.

Em alguns pacientes, comportamentos não violentos podem ocasionalmente coexistir com alguns mais tipicamente agressivos. Se predominantes, tais comportamentos não violentos podem contribuir para o subdiagnóstico desta parassonia.

Os pesadelos relatados em associação com essa “reencenação” apresentam conteúdo pejorativo. Os pacientes comumente relatam serem alvos de perseguição, agressão física ou verbal, o que os obriga a defender-se também vigorosamente, ou ainda assaltos, ataques de animais ou queda de despenhadeiros. Curiosamente, os pacientes não reencenam seus sonhos habituais, mas apenas os de conteúdo violento, o que sugere uma relação fisiopatológica estreita entre os comportamentos anormais e os “sonhos alterados”. Embora a literatura não descreva nesses pacientes sonhos de conteúdo sexual ou envolvendo alimentação, tais manifestações oníricas não podem, *a priori*, ser afastadas.

Os critérios diagnósticos foram estabelecidos na Classificação Internacional dos Transtornos do Sono e incluem os seguintes.

- a. Presença de sono REM sem atonia: elevação excessiva do sinal eletromiográfico submentoniano, tônico ou fásico, ou ainda excesso de twitches (breves contrações musculares prevalentes durante o REM normal sob fundo de virtual atonia muscular).
- b. Ao menos um dos seguintes:
 - História de comportamentos durante o sono que produzam lesões corporais ou fragmentem o sono.
 - Comportamentos anormais durante o sono REM com documentação polissonográfica.
- c. Ausência de atividade epileptiforme durante o sono REM, a não ser que o TCSR possa ser claramente distinguido de crises epiléticas relacionadas com o REM.
- d. O transtorno de sono não pode ser melhor explicado por outra alteração do sono, doença clínica,

neurológica ou mental, ou ainda uso de medicação ou drogadição.

O exame polissonográfico devidamente acompanhado de registro em vídeo é de grande importância no diagnóstico, pois permite não apenas firmar o diagnóstico de TCSR, mas também ajuda a distingui-lo de outras parassonias (sonambulismo de conteúdo violento, síndrome de Elpenor, despertares confusionais). Além disso, facilita o diagnóstico de transtornos do sono associados (síndrome da apneia obstrutiva de sono, movimentos periódicos de membros) ou, ainda, de condições neurológicas, como a epilepsia do lobo frontal. Esse dado se reveste ainda de maior importância clínica se tivermos em mente o fato de que o tratamento do TCSR por clonazepam pode contribuir para agravar um quadro de apneia obstrutiva ou, ainda, mascarar uma atividade eletroencefalográfica de potencial epileptogênico, não devendo, pois, ser instaurado sem a devida confirmação diagnóstica.

Ademais, uma vez que muitos pacientes dormem sozinhos e não têm testemunhas de sua movimentação em sono, ou que, como vimos, tais manifestações podem ter caráter leve e convivial, o diagnóstico de TCSR pode ser falacioso se depender apenas da história clínica.

Diagnóstico diferencial

O TCSR pode apresentar um problema diagnóstico em diversas situações.

Alterações do comportamento ou o surgimento de violência durante um período em que normalmente o indivíduo deveria fazer clinicamente imóvel ou com pouca mobilidade certamente trazem à tona um certo número de diagnósticos diferenciais, dentre eles os transtornos do despertar (sonambulismo, despertares confusionais e terror noturno), crises epiléticas noturnas, refluxo gastroesofágico, outros transtornos do sono (síndrome da apneia obstrutiva de sono, transtornos rítmicos de movimentos), transtornos mentais (estresse pós-traumático, pânico noturno, transtornos dissociativos ou conversivos) ou mesmo simulação.

Existe, porém, um subgrupo de pacientes que apresenta simultaneamente manifestação clínica e polissonográfica tanto de TCSR como de transtornos do despertar (sonambulismo e terror noturno), conhecida como “Parasomnia Overlap Syndrome” (síndrome de superposição de parassonias). Esta parece representar um descontrole motor e comportamental que se perpetua através do NREM e do REM, no qual são incertas e mal delimitadas as regiões fronteiriças entre os diversos estados de sono e transição sono/vigília. A forma mais grave desta condição foi descrita pelo grupo de Minneapolis como “Status Dissociatus” tendo sido associada a abstinência alcoólica, narcolepsia, degeneração olivo-ponto-cerebelar e cirurgia cardíaca prévia.

Recentemente foi descrita outra condição também caracterizada por hiperatividade motora associada à perda do sono de ondas lentas, incapacidade para iniciar e manter o sono com “sonhos em vigília” (onirismo) e marcante ativação autonômica, chamada *Agrypnia Excitata* e vista em casos de *delirium tremens*, abstinência de benzodiazepinas, coreia fibrilar de Morvan e insônia familiar fatal.

Fisiopatologia

O sono REM é um estado complexo, caracterizado por movimentos oculares rápidos, atonia muscular, eletroencefalograma dessincronizado, lembrando o da vigília, e sonhos.

As estruturas anatômicas e redes neuronais envolvidas em sua formação ainda estão sendo estudadas.

Possivelmente o fenômeno da atonia ocorreria por uma inibição ativa a partir de grupos neuronais pontinos da região *peri-lócus coeruleus*, os quais excitariam o núcleo magnocelular no bulbo através do trato tegumento reticular lateral. Esta estimulação, por sua vez, seguiria pelo trato reticuloespinal ventral hiperpolarizando os motoneurônios espinhais.

Certamente esta supersimplificação fisiopatológica deixa de lado muito da complexidade neural inerente aos diversos fenômenos que compõem o REM. Este depende na verdade de uma combinação da ativação de grupos celulares chamados “REM On” (grupos facilitadores) e a concomitante desativação dos “REM Off” (grupos inibidores), no tronco cerebral.

Inicialmente os mecanismos reguladores do sono REM eram tidos como basicamente colinérgicos e monoaminérgicos. Estudos recentes, porém, vêm demonstrando que a transmissão gabaérgica e glutaminérgica encontra-se estreitamente envolvida.

Segundo esta teoria, o sono REM resultaria da ativação de grupos “REM On” do n. sublatero dorsal na ponte (SLP), os quais induziriam a atonia pelas projeções sobre neurônios glicinérgicos do núcleo magnocelular bulbar. Da mesma forma, eles levariam à ativação eletroencefalográfica pelas suas projeções diretas ao tálamo. A ativação do SLP, por outro lado, só seria possível pelo cancelamento da sua inibição por inativação do grupo “REM Off” (n. reticulares mesencefálicos profundos gabaérgicos, *locus coeruleus* noradrenérgico e núcleos dorsais da rafe serotoninérgicos). Neurônios hipotalâmicos (hipocretinérgicos e melaninérgicos) também participariam da regulação do REM basicamente ativando ou inibindo os grupos “REM off”.

Como se sabe, lesões experimentais de núcleos pontinos em animais levam ao desenvolvimento de quadros de REM sem atonia. Dependendo da extensão e da localização lesional, esses indivíduos podem apresentar manifestações que variam de significativos abalos musculares até comportamentos de locomoção e ataque.

Em humanos, por outro lado, o TCSR tem sido descrito em lesões estruturais uni ou bilaterais no tronco cerebral (acidentes vasculares, tumores, placas de desmielinização).

No entanto, um defeito no mecanismo pontino de produção da atonia do REM é, por si só, insuficiente para explicar os fenômenos comportamentais do TCSR. Assim, como visto há pouco, neurônios hipotalâmicos são importantes na gênese e manutenção do REM.

Além disso, sabe-se que os núcleos do tronco cerebral responsáveis pelo REM conectam-se com a amígdala, a qual contribui para a regulação do tônus muscular e provavelmente modula o componente emocional dos sonhos. Desta forma, é de se supor que disfunções supratentoriais também estejam implicadas na fisiopatogenia do TCSR.

Efetivamente, esta parassonia já foi descrita em doenças neurológicas que poupam o tronco cerebral, mas atingem áreas do sistema límbico, hipotálamo anterior ou posterior (narcolepsia). Neste último caso, é evidente a participação dos sistemas hipocretinérgicos que, lesados, levam à desregulação da produção de atonia.

Assim, poder-se-ia especular que no TCSR haveria uma desregulação amigdaliana, responsável pela alteração no conteúdo dos sonhos. Essa desregulação levaria ao “excesso de REM comportamental”, ao aparecimento de pesadelos, os quais incidiriam sobre um paciente já privado da atonia por lesões simultâneas nos seus mecanismos geradores do tronco cerebral. Por outro lado, em doentes narcolépticos sem TCSR, embora também existindo uma ativação amigdaliana nos episódios de cataplexia (iniciados por emoções agradáveis), a associação à baixa da quantidade de hipocretina nestes casos levaria ao “excesso de REM motor” (não ativação dos neurônios “REM-off”) com a intrusão da atonia na vigília.

Embora tais conjecturas ainda necessitem de comprovação científica, é tentadora a hipótese formulada por alguns autores de que o mecanismo fisiopatológico do TCSR se explique, na verdade, por uma disfunção de estruturas do tronco cerebral responsáveis pela modulação do REM (atonia) associada a alterações de suas aferências supracorticais (amígdalas).

Associações a doenças neurodegenerativas

Tem sido demonstrado que o TCSR se encontra associado a diversas doenças neurodegenerativas com forte componente extrapiramidal, e esta relação é tão estreita que se tem mesmo questionado a existência do TCSR idiopático: em outras palavras, a parassonia talvez seja na verdade uma forma de abertura desse tipo de doenças. Schenck *et al.* reportaram, em 1996, que 11 de seus 29 pacientes masculinos (38%) desenvolveram parkinsonismo 3,7 anos após o diagnóstico e 12,7 anos após o início da parassonia.

Dentre as condições mais frequentemente associadas evolutivamente ao TCSR, podemos citar a doença de Parkinson, a doença de corpos de Lewy e a atrofia múltipla de sistemas, embora menos comumente estejam relatadas a doença de Alzheimer, paralisia supranuclear progressiva, doença de Huntington e ataxias espinocerebelares. Em alguns centros, estudos longitudinais demonstraram que, após 5 anos de acompanhamento, cerca de 45% dos pacientes com TCSR ditos idiopáticos desenvolveram uma doença neurológica. Após 7 anos de acompanhamento este percentual se elevava para 64%. Um estudo retrospectivo relativamente recente indicou que o risco global de desenvolvimento de doença neurodegenerativa no TCSR após 12 anos de acompanhamento foi 52,4% e que a maioria desses pacientes apresentou doença de Parkinson ou doença de corpos de Lewy.

As principais manifestações do TCSR em cada uma das condições acima mencionadas podem ser encontradas nas [Tabelas 48.1](#) e [48.2](#).

Tabela 48.1

TCSR em doenças neurodegenerativas

	Prevalência	TCSR	PSG	Lesão	Tratamento
AMS	90,5% a 100% 1 H / 1M	Precede	EMG mento ++ MA em NREM	PP e LD (colinérgicos)?	Clonazepam melatonina
DP	46% a 58% 65% H	Sucede	Movimentos no REM são mais rápidos e ágeis que na vigília	GC, SC, amígdala. Subst. negra?	Clonazepam (dopaminérgicos não são eficazes)
DCL	70% Predomínio H	Precede	REM sem atonia	CL em neocórtex, tronco e amígdala.	Clonazepam

AMS: atrofia de múltiplos sistemas; DP: doença de Parkinson; DCL: doença de corpos de Lewy; TCSR: transtorno de comportamento durante o sono REM; H: homem; M: mulher; EMG: eletromiografia; MA: movimentos aperiódicos; PP: n. pedúnculo pontino; LD: n. laterodorsal; GC: n. gigantocelular; SC: n. sub coeruleus; CL: corpos de Lewy.

(Fonte: [Iranzo et al., 2009.](#))

Tabela 48.2**Manifestações características do TCSR em doenças neurodegenerativas**

Características do TCSR	
AMS	- até 77% dos pacientes desconhecem seus comportamentos anormais - até 35% não recordam sonhos alterados - sem relação com fatores idade, gravidade, duração, tipo clínico da AMS
DP	- 65% dos pacientes desconhecem seus comportamentos anormais - 24% não recordam sonhos alterados - relação com maior duração da DP, hipotensão, altas doses de dopaminérgicos e subtipo rígido-acinético - sem relação com fatores idade, gravidade, flutuações motoras, discinesias, depressão ou hipersonia - TCSR pode sugerir evolução para demência (?)
DCL	- DCL provável: demência+TCSR COM (parkinsonismo OU alucinações visuais OU flutuações mentais) - DCL possível: demência+TCSR SEM COM (parkinsonismo OU alucinações visuais OU flutuações mentais)

AMS: atrofia de múltiplos sistemas; DP: doença de Parkinson; DCL: doença de corpos de Lewy; TCSR: transtorno de comportamento durante o sono REM; H: homem; M: mulher; EMG: eletromiografia; MA: movimentos aperiódicos; PP: n. pedúnculo pontino; LD: n. laterodorsal; GC: n. gigantocelular; SC: n. sub coeruleus; CL: corpos de Lewy.

(Fonte: [Iranzo et al., 2009.](#))

Em razão da estreita associação do TCSR às doenças citadas, em cujo mecanismo fisiopatológico encontram-se envolvidas alterações em proteínas cerebrais conhecidas como sinucleínas, especulou-se sobre uma possível implicação destas na gênese do TCSR. Esta, no entanto, ainda é uma questão cuja resposta está em suspenso já que evidências têm-se acumulado na literatura recente que relatam igualmente a ocorrência de TCSR em doenças clínicas nas quais as sinucleínas não estão envolvidas ou existe acúmulo intracelular de outras proteínas anormais como ataxinas, parkininas e tau.

Além disso, estudos iniciais pareciam sugerir um certo grau de eficácia da levodopa no tratamento das manifestações clínicas do TCSR. Todavia, essa noção vem perdendo força com a observação da ineficácia de agentes dopaminérgicos na melhora de sintomas de TCSR em pacientes parkinsonianos ou mesmo o aparecimento das manifestações da parassonia em associação ao início do tratamento por levodopa, agonistas dopaminérgicos ou selegilina. Ao que se saiba, embora a dopamina contribua na produção e modulação do sono REM, esses agentes envolvem igualmente diversos outros mecanismos e neurotransmissores.

Assim, com base nos dados até aqui expostos, pode-se concluir que o TCSR é uma parassonia com interessantes manifestações clínicas, sendo fator de risco considerável para o desenvolvimento de doenças neurológicas, cujos mecanismos fisiopatológicos ainda necessitam de esclarecimento.

Segundo agendas de pesquisa já publicadas, alguns intrigantes aspectos desta parassonia serão investigados, como, por exemplo, questões sobre a “doença dos sonhos” que significativa proporção de pacientes apresenta: seriam, como se supõe há uma década, as alterações de comportamento noturno decorrentes dos sonhos alterados, violentos e fora da natureza inerente das vítimas? Recentemente uma nova hipótese defendeu, ao contrário, uma ativação inicial de centros geradores de padrões de movimento no tronco cerebral, cuja estimulação se propagaria em direção descendente, atingindo musculatura espinal ligada a movimentos específicos e, ao mesmo tempo, viajando em direção ascendente, atingiria regiões corticais responsáveis pela formação de sonhos.

Tratamento do Transtorno de Comportamento do Sono REM

(TCSR)

O tratamento consiste na restrição do uso de substâncias que podem precipitar ou agravar os episódios de TCSR ([Tabela 48.3](#)), em intervenções não medicamentosas e no tratamento medicamentoso.

Tabela 48.3

Tratamento farmacológico para TCSR

Medicamento	Dose	Efeitos colaterais	Nível de recomendação [#]	Observações
Clonazepam	0,5 a 4 mg; 1×/noite	Prejuízo cognitivo, sonolência, quedas, piora do transtorno respiratório do sono	B	Cuidado em pacientes com demência, alterações da marcha e DRS
Melatonina	3 a 12 mg; 1×/noite	Cefaleia, sonolência, tontura, dor abdominal, alucinações	B	Utilizada em pacientes com sinucleínoptias, queixas cognitivas e DRS
Pramipexol	0,25 a 1,5 mg; 1–3×/dia	Rubor, cefaleia, sonolência, alucinações, compulsões	C	Apresenta resultados contraditórios
Levodopa/ carbidopa	100/10 a 250/25 mg	Agitação, confusão mental, tonteira, náusea	C	Apresenta resultados contraditórios
Paroxetina	10 a 40 mg		C	Também pode induzir ou exacerbar o TCSR
Donepezil Rivastigmina	5 a 15 mg; 1×/dia 4,5 a 6 mg; 2×/dia	Diarreia, sonolência, cefaleia, insônia	C	Utilizado em pacientes com demência tipo corpos de Lewy
Zopiclone	3,75 a 7,5 mg	Rash, náusea, incoordenação, confusão mental, piora do transtorno respiratório do sono	C	Recomendação baseada em um pequeno número de casos
Desipramina	50 mg; 1×/noite	Boca seca, constipação	C	Recomendação baseada em poucos casos
Clozapina	–	Sintomas extrapiramidais, agranulocitose, sedação, constipação	C	Recomendação baseada em poucos casos
Carbamazepina	300 a 1.500 mg	Ataxia, hiponatremia	C	Recomendação baseada em poucos casos
Oxibato Sódico	4,5 g; 1×/noite	Náusea, confusão mental, cefaleia	C	Relato de caso único de TCSR idiopático

TCSR: transtorno de comportamento do sono REM; DRS: distúrbios respiratórios do sono.

[#]: Nível de recomendação: A: recomendado (com base em consenso); B: sugerido (com base em consenso); C: pode ser considerado (com base em consenso). (Fonte: [Aurora et al., 2010.](#))

Tratamento não medicamentoso

Tem como objetivo a redução de riscos para o paciente e companheiro(a). Consiste na discussão dos riscos de acidentes, na retirada de objetos potencialmente perigosos do quarto, proteção de janelas, colocação de estofamento ao redor da cama ou colocar o colchão diretamente sobre o piso. Além disso, é prudente que o casal durma em camas separadas, ou mesmo em quartos separados, até o controle adequado dos sintomas.

Tratamento medicamentoso

Até o momento não existem estudos randomizados, duplo-cegos, controlados ou comparativos para o tratamento do TCSR. Os trabalhos existentes são relatos e séries de casos com diversas medicações. Desse modo, as informações obtidas sofrem limitações metodológicas importantes ([Tabela 48.3](#)).

O clonazepam é a medicação mais utilizada e parece ser a mais efetiva para o tratamento do TCSR, com taxas de sucesso de até 90%. Porém, apresenta efeitos colaterais que podem limitar seu uso, como sedação, redução do desempenho cognitivo, aumento na chance de quedas e piora de um transtorno respiratório do sono preexistente. A dose inicial é de 0,5 mg, podendo chegar a 4 mg ao dia. Usualmente, pode ser tomado na hora de se deitar ou até 2 horas antes.

A melatonina parece ser efetiva nas doses de 3 a 12 mg uma vez ao dia, não sendo relatados efeitos colaterais importantes. Está indicada como terapia inicial dos pacientes com TCSR e também naqueles

que apresentem contraindicação ao tratamento com clonazepam.

A eficácia do pramipexol no tratamento de TCSR em pacientes com doença de Parkinson é controversa. Relatos de caso demonstraram alguma resposta com o uso de levodopa, carbamazepina, anticolinesterásicos, clozapina, desipramina, zopiclone, temazepam, alprazolam, triazolam e oxibato sódico.

Paralisia do sono recorrente

Trata-se de uma parassonia do sono REM contemplada na Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, 2ª ed. Tem critérios diagnósticos específicos, sendo caracterizada pela incapacidade de realizar movimentos voluntários no início do sono (hipnagógico) ou ao despertar (hipnopômico) na ausência do diagnóstico de narcolepsia. Durante o evento, observamos uma incapacidade de falar ou mover-se com a preservação da consciência. Usualmente, dura de segundos a minutos e apresenta frequência variável. A paralisia do sono costuma terminar espontaneamente, mas pode ser interrompida por um estímulo sensitivo, como ser tocado. Com frequência está associada à presença de alucinações, o que torna o episódio mais dramático. Esta condição é um bom exemplo de um estado de dissociação, na qual observamos elementos sono REM durante o estado de vigília. As estimativas da prevalência da paralisia do sono durante a vida são bastante variáveis, sendo de 5% a 40%. Observamos como fatores predisponentes ou precipitantes a privação do sono, ciclos de sono-vigília irregulares, estresse, medicações ansiolíticas e transtorno bipolar. Quanto ao tratamento, foram relatados três casos de paralisia do sono recorrente tratados com L-triptofano.

Pesadelos

É uma parassonia do sono REM contemplada na CIDS-2 com critérios diagnósticos específicos. Caracteriza-se pela presença de sonhos recorrentes, de conteúdos perturbadores, geralmente durante o sono REM, e frequentemente resulta em despertar. Os conteúdos dos sonhos costumam estar associados a medo, raiva, aversão, repugnância e outros sentimentos negativos. Diferentemente do terror noturno, nos pesadelos a ativação autonômica é menos pronunciada e, também diferentemente do que ocorre no TCSR, nos pesadelos não observamos atuação durante o sonho. Os relatos de pesadelos iniciam-se entre os 3 e os 6 anos, sua prevalência aumenta até os 10 anos e reduz-se após. Aproximadamente 8% a 22% da população em geral apresentam pesadelos mensalmente. Os pesadelos apresentam uma associação importante com o estresse pós-traumático e a síndrome do estresse agudo. Como fatores predisponentes observamos a presença de psicopatologia prévia, sexo feminino e baixo nível socioeconômico. A utilização de substâncias com propriedades psicoativas, como antidepressivos, pode precipitar pesadelos. Os tratamentos utilizados são a psicoterapia, técnicas de relaxamento e dessensibilização. A utilização da técnica de ensaio imaginário, que instrui o paciente a alterar seus pesadelos ensaiando-os em novos cenários, reduziu tanto o impacto quanto a frequência dos pesadelos.

Ereções penianas dolorosas

Esta condição é caracterizada pela presença de ereções penianas dolorosas durante o sono REM. Diferentemente das parassonias descritas anteriormente, esta não consta da última Classificação Internacional dos Transtornos do Sono. A presença desses episódios pode promover fragmentação e redução do tempo total do sono, resultando em queixas de insônia, sono não restaurador, sonolência diurna e irritabilidade. A associação dessa condição com doenças mentais é duvidosa, e a presença de

doenças penianas é pouco frequente. Há relatos que sugerem o tratamento com paroxetina, clozapina e propranolol.

Parada sinusal associada ao sono REM

Essa condição foi descrita por Guilleminault em 1984 e não consta da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, 2ª ed. É caracterizada pela parada sinusal durante o sono REM, ocorrendo geralmente em salvas, com assistolias de duração de até 9 segundos. Os episódios não estão associados a transtornos respiratórios do sono, ocorrem em indivíduos jovens que relatam presença de desconforto torácico, palpitações, visão borrada, engasgos e síncope. Estudos da condução cardíaca e arteriografia coronariana não demonstraram alterações. Habitualmente não é indicado tratamento específico, porém é importante uma avaliação do médico-cardiologista com o objetivo de excluir outras patologias potencialmente tratáveis.

REFERÊNCIAS

American Academy of Sleep Medicine. Parasomnias. In: Sateia MJ, ed. *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2. ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005:137–155.

Anderson, KN, Shneerson, JM. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5:235–239.

Aurora, RN, Zak, RS, Maganti, RK, Auerbach, SH, Casey, KR, Chowdhuri, S, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*. 2010; 6:85–95.

Bittencourt, LR, Santos-Silva, R, Taddei, JA, Andersen, ML, de Mello, MT, Tufik, S. Sleep complaints in the adult Brazilian population: a national survey based on screening questions. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5:459–463.

Boeve, BF, Silber, MH, Ferman, TJ, Lucas, JA, Parisi, JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Dis*. 2001; 16:622–630.

Boeve, BF, Silber, MH, Ferman, TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Medicine*. 2003; 4:281–284.

Chiu, HF, Wing, YK, Lam, LC, Li, SW, Lum, CM, Leung, T, et al. Sleep-related injury in the elderly-an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*. 2000; 23:513–517.

Cramer, MA, Bornemann, MD, Mahowald, MW, Schenck, CH. Parasomnias: clinical features and forensic implications. *Chest*. 2006; 130:605–610.

Fantini, ML, Gagnon, JF, Filipini, D, Montplaisir, J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2003; 61:1418–1420.

Ferini-Strambi, L, Oldani, A, Zucconi, M, Castronovo, V, Montorsi, F, Rigatti, P, et al. Sleep-related painful erections: clinical and polysomnographic features. *Journal of Sleep Res*. 1996; 5:195–197.

- Fukuda, K, Miyasita, A, Inugami, M, Ishihara, K. High prevalence of isolated sleep paralysis: kanashibari phenomenon in Japan. *Sleep*. 1987; 10:279–286.
- Germain, A, Nielsen, T. Impact of imagery rehearsal treatment on distressing dreams, psychological distress, and sleep parameters in nightmare patients. *Behavioral Sleep Medicine*. 2003; 1:140–154.
- Grace, JB, Walker, MP, McKeith, IG. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000; 15:1028–1033.
- Guilleminault, C, Pool, P, Motta, J, Gillis, AM. Sinus arrest during REM sleep in young adults. *The New England Journal of Medicine*. 1984; 311:1006–1010.
- Iranzo, A, Graus, F, Clover, L, Morera, J, Bruna, J, Vilar, C, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2006; 59:178–182.
- Iranzo, A, Molinuevo, JL, Santamaría, J, et al, Sixty-four percent of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder developed a neurological disorder after a mean clinical follow-up of seven years. *Sleep*, 2008;31(Suppl):A280
- Iranzo, A, Molinuevo, JL, Santamaría, J, Serradell, M, Martí, MJ, Valldeoriola, F, Tolosa, E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurology*. 2006; 5:572–577.
- Iranzo, A, Rye, DB, Santamaría, J, Valldeoriola, F, Martí, MJ, Muñoz, E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005; 65:247–252.
- Iranzo, A, Santamaría, J, Tolosa, E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev*. 2009; 13:385–401.
- Janson, C, Gislason, T, De Backer, W, Plachke, P, Bjornsson, E, Hetta, J, et al. Prevalence of sleep disturbances among young adults in three European countries. *Sleep*. 1995; 18:589–597.
- Kumru, H, Iranzo, A, Carrasco, E, Valldeoriola, F, Martí, MJ, Santamaría, J, et al. Lack of effects of pramipexole on REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep*. 2008; 31:1418–1421.
- Kunz, D, Bes, F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Dis*. 1999; 14:507–511.
- Lugaresi, E, Provini, F. Agrypnia excitata: clinical features and pathophysiological implications. *Sleep Med Rev*. 2001; 5:313–322.
- Luppi, PH, Gervasoni, D, Verret, I, Goutagny, R, Peyron, C, Salvert, D, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris*. 2007; 100:271–283.
- Mahowald, M, Schenck, CH. REM sleep parasomnias. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4. ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2005:897–916.

Mahowald, MW, Schenck, CH. REM Behavior Disorders – past, present and future. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2003; 154:363–368.

Mahowald, MW, Schenck, CH. The REM sleep behavior disorder odyssey. *Sleep Med Rev.* 2009; 13(6):381–384.

Mahowald, MW, Schenck, CH. Status dissociatus – a perspective on states of being. *Sleep.* 1991; 34:69–79.

Massironi, G, Galluzzi, S, Frisoni, GB. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy Bodies. *International Psychogeriatrics/IPA.* 2003; 15:377–383.

Miller, WR, DiPilato, M. Treatment of nightmares via relaxation and desensitization: a controlled evaluation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1983; 51:870–877.

Ohayon, MM, Caulet, M, Priest, RG. Violent behaviors during sleep. *J Clin Psychiatry.* 1997; 20:340–348.

Olson, EJ, Boeve, BF, Silber, MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 2000; 123:3 31–3 39.

Postuma, RB, Gagnon, JF, Vendette, M, Fantini, MI, Massicote-Marquez, J, Montplaisir, J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM behavior disorder. *Neurology.* 2008; 72:1296–1300.

Provini, F, Cortelli, P, Montagna, P, Gambetti, P, Lugaresi, E. Fatal insomnia and agrypnia excitata: sleep and the limbic system. *Revue Neurologique.* 2008; 164:692–700.

Schenck, CH, Boyd, JL, Mahowald, MW. A parasomnia overlap disorder involving sleepwalking, sleep terrors, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep.* 1997; 20:972–981.

Schenck, Ch, Bundle, SR, Ettinger, MG, Mahowald, MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986; 9:293–308.

Schenck, CH, Bundlie, SR, Mahowald, MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology.* 1996; 46:388–393.

Schenck, CH, Hurwitz, TD, Mahowald, MW. REM sleep behavior disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res.* 1993; 2:224–231.

Schenck, CH, Mahowald, MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *The American Journal of Medicine.* 1996; 100:333–337.

Schenck, CH, Mahowald, MW. Polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive case with REM sleep behavior disorder (RBD): Sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 1990; 57(Suppl):S9–S23.

Shneerson, JM. Successful treatment of REM sleep behavior disorder with sodium oxybate. *Clinical Neuropharmacology*. 2009; 32:158–159.

Snyder, S, Hams, G. Serotonergic agents in the treatment of isolated sleep paralysis. *The American Journal of Psychiatry*. 1982; 139:1202–1203.

Steiger, A, Benkert, O. Examination and treatment of sleep-related painful erections—a case report. *Archives of Sexual Behavior*. 1989; 18:263–267.

Takeuchi, N, Uchimura, N, Hashizume, Y, Mukai, M, Etoh, Y, Yamamoto, K, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001; 55:267–269.

Tan, A, Salgado, M, Fahn, S. Rapid eye movement sleep behavior disorder preceding Parkinson's disease with therapeutic response to levodopa. *Mov Dis*. 1996; 11:214–216.

Wing, YK, Chiu, H, Leung, T, Ng, J. Sleep paralysis in the elderly. *J Sleep Res*. 1999; 8:151–155.

CAPÍTULO 49

Síndrome das Pernas Inquietas e Transtornos do Movimento Relacionados com o Sono

Lucila Bizari Fernandes do Prado e Gilmar Fernandes do Prado

Síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma doença neurológica sensório-motora, que se caracteriza por urgência em mover, sobretudo as pernas (raramente os braços) e por sensações desagradáveis (disestesias/parestesias) em regiões profundas das pernas. Estas sensações surgem nos períodos de repouso ou inatividade, especialmente no final da tarde ou à noite, e melhoram ou desaparecem com o movimento, sobretudo a deambulação.

HISTÓRICO

O termo SPI, do inglês *restless legs syndrome*, foi introduzido pelo sueco Karl-Axel Ekbom que, em sua clínica, se deparou com algo fora do comum: pacientes que se queixavam de parestesias profundas em suas pernas, de caráter peculiar e atormentador. Em 1944, relatou oito pacientes e, em 1945, publicou sua tese de doutorado intitulada *Restless legs: um estudo clínico de uma doença nas pernas*, caracterizada por parestesia peculiar (*Anxietas tibiae*), dor e fadiga, que ocorre de dois modos: *asthenia crurum paraesthetica* e *asthenia crurum dolorosa*. Em seus primeiros estudos, coletou 34 graves, 120 leves e 15 de dor. Concluiu que a doença é facilmente reconhecível e muito comum (5% da população) que ocorre na gravidez, na anemia ferropriva e em doadores de sangue.

Em 1955, MacDonald Critchley verificou que, já no século XVII, Sir Thomas Willis, médico e anatomista Inglês, já havia descrito sintomas similares ao da SPI em 1672.

Em 1990, esta doença foi caracterizada formalmente, e incluída na Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, ficando entre as desordens intrínsecas do sono. Em 1995, o IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group) estabeleceu os critérios essenciais para seu diagnóstico, revistos e atualizados em 2005, o que foi fundamental para o avanço no conhecimento de seus diversos aspectos, como epidemiologia, características fisiopatológicas e clínicas e tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

A SPI ainda é uma entidade pouco conhecida pela maioria dos profissionais da saúde, não obstante sua alta prevalência.

Evidências indicam que é comum nos países ocidentais, cuja prevalência varia de 5% a 15% da população adulta. Em países orientais, como Singapura (0,1%) e Turquia (3,19%), foram encontradas as menores prevalências. No Brasil, a prevalência foi de 7,7% em um estudo epidemiológico realizado com 1.155 indivíduos representantes da população de Cássia dos Coqueiros, cidade do Estado de São Paulo.

As diferentes taxas de prevalência em estudos epidemiológicos deve-se a inúmeros fatores, como definição dos critérios diagnósticos e metodologia empregada para obtenção dos dados.

Cerca de 70% dos casos são formas primárias (geneticamente herdadas ou idiopáticas) e os restantes 30%, secundárias a outras doenças clínicas, como uremia, gravidez, neuropatia periférica, anemia ferropriva, esclerodermia, ataxia espinocerebelar tipo 3.

FISIOPATOLOGIA

Ainda não está completamente elucidada.

Há indícios de disfunção no sistema nervoso central. A maioria dos casos de SPI melhoram com drogas dopaminérgicas, embora em doses menores que aquelas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson. Como a coexistência das duas patologias ocorre de modo efetivo, é possível que haja uma base fisiopatológica comum. Ainda que haja diferentes linhas de investigação, com a finalidade de se esclarecer os mecanismos subjacentes à SPI, aqueles envolvendo a transmissão ou função dopaminérgica estão, em geral, implicados direta ou indiretamente, com destaque para o ferro, cuja participação nos processos moleculares associados a essa doença parece bem estabelecido.

Hipótese dopaminérgica

Um grupo de células dopaminérgicas denominadas A11 localizadas no hipotálamo foi relacionado com a SPI. Essas são as únicas células que enviam axônios dopaminérgicos à medula espinal. Além disso, enviam projeções ao córtex cerebral, sistema límbico e trato intermédio lateral e estariam envolvidas no controle inibitório central da medula espinal. A atrofia ou disfunção destas células poderia desencadear sintomas de SPI e explicaria a resposta ao tratamento dopaminérgico. Do mesmo modo, poderiam explicar a relação da SPI com o ritmo circadiano, pela proximidade delas com o núcleo supraquiasmático hipotalâmico. Neste caso, haveria envolvimento das células produtoras de melatonina (um marcador de ritmo circadiano). Essas células também estariam relacionadas com o metabolismo do ferro, pois têm uma proteína reguladora do ferro em sua membrana, sendo sensíveis a variações deste íon. Um déficit na produção de melatonina poderia levar à inibição central da produção de dopamina, precipitando os sintomas de SPI à noite.

Técnicas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) e tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT), demonstram disfunção do sistema dopaminérgico dos pacientes com SPI, e reforçam a hipótese das células A11.

Hipótese de alteração no metabolismo do ferro

O ferro está envolvido na síntese de dopamina, cofator da atividade da tirosina-hidroxilase. Além disso, é componente do receptor D₂ (D₂R) de dopamina e um metal necessário para regular a proteína Thy-1, relacionada com a liberação de monoaminas. No líquido cefalorraquidiano de portadores de SPI, demonstrou-se diminuição da concentração de ferritina e aumento da transferrina. A deficiência de ferro é restrita a algumas áreas específicas (região nigrostriatal e núcleo rubro), e altera qualitativamente a função, mas não o número das células dopaminérgicas, como em doenças degenerativas.

Um elemento-chave na regulação do ferro sistêmico é a hepcidina, um peptídeo produzido pelo fígado. O mecanismo responsável pela liberação de hepcidina ainda não está totalmente elucidado, porém sabe-se que sua produção aumenta nos processos inflamatórios. Na SPI, há diminuição de ferritina intracerebral e os níveis de hepcidina estão aumentados, resultado de produção hepática aumentada.

Hipótese da ativação cortical

A percepção central da dor poderia estar envolvida, já que na SPI a ligação a receptores opioides centrais está exacerbada e relacionada com sua gravidade, isto é, quanto mais graves os sintomas, maior a afinidade de ligação de opioides a receptores centrais. Estes achados também são observados em pacientes com enxaqueca, nos quais a prevalência de SPI é significativamente maior.

Hipótese relacionada com mecanismos periféricos

A inibição motora falha por comprometimento de vias motoras inibitórias que fazem sinapse na medula espinal. Estudos neurofisiológicos relacionados com o reflexo H em pacientes com SPI mostraram incremento da facilitação tardia e diminuição da inibição tardia na eletroneuromiografia, indicando alterações no trato espinal descendente, envolvendo fibras finas do tipo C. Os impulsos aferentes repetitivos carregados por fibras C e fibras A atuam na sensibilização periférica, o que resulta na deflagração dos sintomas da SPI.

GENÉTICA

O primeiro *locus* gênico que demonstra associação à SPI foi mapeado no cromossomo 12q. Pelo menos outros quatro *loci* foram descritos (14q, 9p, 2q e 20p). Esses achados sugerem expressão fenotípica variável, que resulta em heterogeneidade clínica.

DIAGNÓSTICO

É essencialmente clínico e fundamentado no relato do paciente, devendo seguir os seguintes critérios elaborados pelo grupo de estudiosos da SPI do NIH (*National Institutes of Health*):

- Critérios essenciais
 - urgência em mover as pernas, em geral acompanhada ou causada por sensações de desconforto ou sensações desagradáveis nas pernas.
 - urgência em mover ou sensações desagradáveis começam ou pioram durante os períodos de descanso ou inatividade, como deitar-se ou sentar-se.
 - urgência em mover ou sensações desagradáveis são parcial ou totalmente melhoradas pela movimentação, como andar ou esfregar as pernas, pelo menos enquanto a atividade acontece.
 - urgência em mover ou sensações desagradáveis pioram no final da tarde ou à noite ou ocorrem somente de modo periódico.
- Critérios de suporte
 - história familiar positiva para SPI.
 - resposta positiva a fármacos dopaminérgicos.
 - movimentos periódicos dos membros durante a vigília ou sono durante a polissonografia (85%) ou actigrafia de pernas.
- Fatores associados
 - História clínica natural da doença: SPI pode começar em qualquer idade, porém, em muitos pacientes os sintomas se iniciam na meia-idade ou mais adiante. Muitos pacientes têm curso clínico progressivo, entretanto, pode ficar estável em alguns momentos. Remissões de 1 mês ou mais são relatadas.
 - Associação a outros distúrbios do sono são frequentes, porém inespecíficos na SPI.
 - Avaliação clínica e exame físico: o exame neurológico geralmente é normal. Prováveis causas de SPI

secundária devem ser excluídas. Níveis baixos de ferritina sérica (< 45-50 mg/L) podem ser encontrados em pacientes com SPI.

Na maioria dos pacientes (88% da população geral), a urgência em mover coincide com os sintomas de sensação de desconforto, os quais ocorrem sem qualquer estímulo provocador. Este desconforto é sentido em regiões profundas, internas dos membros, como sensações de tremor, arrepio, aperto, peso, ou mesmo dor nas pernas (às vezes braços), porém estas sensações frequentemente são indescritíveis.

Os pacientes têm dificuldade em descrever esses sintomas, e os termos mais usados com frequência são: vermes rastejando na perna, formigas nos ossos, friagem nos ossos, choque, corrente elétrica profunda, refrigerante nas veias, pernas dançantes, pernas doidas, queimação, “gastura”, dor, formigamento, coceira nos ossos, nervoso nas pernas, escorrer água nos ossos, algo saltitando nas pernas, entre outros. A dor, como mencionado antes, embora possa estar presente, não é sintoma frequente da SPI.

MORBIDADE

SPI leva a um sono interrompido e a privação de sono, e causa impacto importante na qualidade de vida. Entretanto, os próprios sintomas da SPI limitam os pacientes a participar de atividades sociais de movimentos restritos, como cinema, teatro, concertos, viagens longas, jogos de cartas, conversas, entre outras, além dos movimentos em horas e locais inapropriados que podem não ser bem vistos por outras pessoas que não conhecem ou não convivem com a SPI. Há associação entre SPI e doenças psiquiátricas, sobretudo depressão e ansiedade, além de morbidades que incluem, por exemplo, doenças cardíacas, enxaqueca, insuficiência renal, esclerodermia, artrite reumatoide, Parkinson.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É realizado com as doenças que mimetizam os sintomas de SPI, como mielopatias, radiculopatias, câimbras noturnas, neuropatia periférica dolorosa, acatisia hipotensiva, artrites, desconforto posicional, movimentos voluntários das pernas, como chutar ou tremer ou balançar as pernas; acatisia induzida por neurolépticos, *painful legs and moving toes*, insuficiência cardíaca congestiva, claudicação vascular, claudicação neurogênica. O transtorno dos movimentos periódicos dos membros ocorre durante a vigília ou durante o sono, e o diagnóstico é feito pelo exame de polissonografia, evidenciando que os movimentos periódicos dos membros raramente promovem impacto clínico, o que constituiria um transtorno propriamente, e não são necessários e nem suficientes para o diagnóstico de SPI.

TRATAMENTO

A SPI é uma entidade clínica que apresenta variação circadiana dos sintomas. Portanto, um dos princípios do tratamento farmacológico é o emprego dos medicamentos algumas horas antes do início dos sintomas. Esta recomendação é mais relevante para os agentes dopaminérgicos. Quando a sintomatologia está sendo controlada com anticonvulsivantes e se manifesta já antes das 18h, é recomendável que se administre a medicação em horários regulares divididos segundo sua farmacocinética e farmacodinâmica, a fim de obter nível sérico estável.

Agentes dopaminérgicos

Levodopa/benserazida (100/25 a 200/50 mg) ou levodopa/carbidopa (200/50 mg) é um tratamento

eficaz, no entanto, a *augmentação* (*augmentation*) tanto por altas doses, como por duração prolongada do tratamento deve ser considerada.

Agonistas dopaminérgicos não ergot derivados. Ropirinol, pramipexol e rotigotina. Os efeitos benéficos são evidentes e bem mais duradouros que aqueles da L-dopa. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, sonolência, edema discreto de extremidades, eventualmente hipotensão, e mais raros como astenia e comportamentos compulsivos.

Ropirinol (0,25 a 4,0 mg – média de 2,0 mg) é eficaz em pacientes com sintomatologia moderada a grave. Há melhora dos sintomas e do sono e, em geral, não há queixas de hipersonolência. Embora menos frequente, a síndrome do aumento ou *augmentação* também pode ocorrer com este tratamento.

Pramipexol (0,5 mg em média) é eficaz no tratamento dos sintomas moderado a grave. Há melhora do sono e dos sintomas diurnos em todos os ensaios clínicos. Os efeitos colaterais são similares aos outros agonistas dopaminérgicos e não há queixas de hipersonolência, no entanto, em alguns países, aconselha-se o paciente a não dirigir. À semelhança do que ocorre com o ropirinol, também pode ocorrer *augmentação* com este fármaco.

Rotigotina. Utilizada como adesivos, os resultados de estudos clínicos são limitados, porém promissores. Pode haver reação local, como efeito colateral.

Agonistas dopaminérgicos derivados do ergot. Requerem monitoração especial pelo aumento da incidência de fibrose de válvula cardíaca e outras fibroses. Por causa deste efeito colateral altamente negativo, não se recomenda sua utilização. Caso seja necessário seu uso, monitoração cardiopulmonar para fibrose é indispensável.

Bromocriptina (7,5 mg) é considerada eficaz; há um estudo que mostra efeito significativo nos sintomas subjetivos e nos PLMS (movimentos periódicos dos membros durante o sono). Entretanto, raramente é usada.

Pergolide (0,25 a 0,75 mg) mostrou-se eficaz na melhora do sono e dos dados polissonográficos.

Cabergolina (0,5 a 3,0 mg – média de 2,0 mg) mostrou-se eficaz e com a menor taxa de *augmentação* (síndrome do aumento) em estudos controlados.

Di-hidroergocriptina (dose flexível, máximo de 60 mg/dia) encontra-se ainda em investigação.

Lisurida transdérmica (3,0 a 6,0 mg) encontra-se também em investigação para o tratamento de SPI leve. Por sua ligação ao receptor de 5HT, deve-se ter especial atenção ao risco de fibrose.

Opioides

São muito úteis no tratamento da SPI. Em geral, causam efeitos adversos em maior ou menor escala, como tonteira, náusea, vômito, retenção urinária e obstipação, por isso deve ser associado a uma dieta rica em fibras. A depressão respiratória é o maior problema, requerendo monitoração sistemática.

- Oxycodona (dose média de 15,9 mg) é eficaz no tratamento dos sintomas diurnos.
- Metadona (15,5 ± 7,7 mg/dia) está em investigação para SPI refratária. É potente depressor respiratório, devendo-se dar especial atenção a eventual comprometimento respiratório prévio.
- Tramadol (50 a 150 mg/dia) está em investigação. Os dados ainda são provenientes de ensaios clínicos abertos e *augmentação* é uma complicação a longo prazo.

Benzodiazepínicos

Podem ser utilizados no tratamento da SPI leve a moderada, ou ainda a sua forma intermitente. Podem piorar sintomas da síndrome da apneia obstrutiva do sono e aumentar o risco de queda em idosos, por isso, devem ser empregados com cautela.

- Clonazepam (0,5 a 1,0 mg). É o fármaco mais utilizado. Sua meia-vida longa e a sonolência diurna

podem causar flutuação do nível de consciência, promovendo quedas, como já citado, especialmente em idosos, levando a complicações amplamente conhecidas.

- Agonistas de receptores benzodiazepínicos.

- Zolpidem (dose fixa de 10 mg) é considerado complementar no tratamento do sono em SPI. Sua ação direta sobre a doença está ainda em investigação.

- Anticonvulsivantes

- Gabapentina (de 200 mg até 2.000 mg, média de 800 mg) é eficaz no tratamento da SPI. Há estudos comparativos com outros fármacos. Mínimos efeitos adversos são tonteira, sonolência e edema periférico, dose-dependentes. Diferente dos agentes dopaminérgicos, a gabapentina é usada em doses divididas durante o dia. Entretanto, alguns pacientes com sintomas não muito intensos e predominantemente no horário de se deitar, respondem bem apenas com uma dose noturna.

- Carbamazepina é igualmente eficaz, entretanto os estudos clínicos específicos e com número adequado de pacientes ainda são escassos. Os efeitos colaterais e tóxicos são bem conhecidos e raramente acontecem, recomendando-se para todos os anticonvulsivantes a monitoração da função hepática e do hemograma.

- Ácido valproico também é eficaz, porém deve ser feita monitoração especial. Os efeitos colaterais incluem os já conhecidos dos anticonvulsivantes e tremor. Há relatos de hepatotoxicidade, trombocitopenia e tempo de coagulação prolongado, por isso a monitoração sanguínea é recomendada.

- Topiramato está ainda em investigação. Os efeitos colaterais são os mesmos dos anticonvulsivantes. Entretanto, o topiramato inibe a anidrase carbônica, causando acidose; a monitoração profilática é recomendada.

- Antagonistas do ácido N-metil-D-aspartato (NMDA)

- Amantadina está em investigação. Até um terço dos pacientes podem apresentar efeitos adversos no sistema nervoso central. Por sua duração prolongada, deve ser usada com precaução em idosos, e em doses reduzidas naqueles com insuficiência renal.

- Clonidina. É eficaz sobretudo se empregada próximo à hora de dormir. Xerostomia e sedação são efeitos colaterais importantes, com alguns pacientes apresentando alterações mentais e cefaleia.

- Minerais e vitaminas

- Os estudos clínicos ainda são inconclusivos, embora algumas séries de casos demonstrem benefício da ferroterapia na SPI. Recomenda-se a suplementação de ferro a pacientes com ferritina abaixo de 50 mg/l, entretanto, via oral, não é eficaz em indivíduos sem deficiência dele. Em indivíduos com deficiência de ferro, deve-se atentar ao excesso de ferro e possível presença de hemocromatose, doença bastante prevalente.

- Ferro-dextran intravenoso é eficaz no tratamento da SPI secundária à insuficiência renal crônica dialítica. Há risco de toxicidade no uso de ferro em formulações com dextrose, além de aumentar o risco de reação anafilática. Estudos com ferro-sucrose e ferro-gluconato intravenoso que não se mostraram muito eficazes poderão ser uma saída para o emprego deste tratamento. Porém, a falta de estudos clínicos limita a prescrição de formulações de ferro a pacientes com SPI.

- Ácido fólico está em investigação e pode ser administrado sem monitoração especial.

- Magnésio está em investigação. Deve-se ter cuidado em pacientes renais crônicos, pois seu acúmulo causa bloqueio neuromuscular.

- Outros minerais e vitaminas necessitam de ensaios clínicos randomizados e controlados.

- Exercícios físicos são utilizados para minimizar os sintomas e estão sendo investigados. Há indícios, segundo séries de casos, que podem ser benéficos quando praticados regularmente, e na modalidade aeróbica.

- Aumentação (*Augmentation*)

Foi descrita inicialmente durante o tratamento de longa duração com levodopa e foi considerada uma consequência do tratamento. A primeira descrição clínica de aumento foi feita em 1996 por Allen e Earley, que observaram a piora da intensidade dos sintomas, ou seja:

- Os sintomas ocorriam mais cedo que o habitual, durante a tarde, em 100% dos pacientes;
- os sintomas aparecem mais rapidamente após o início do repouso (56%); ocorre aumento da intensidade dos sintomas (96%);
- os sintomas espalham-se ou expandem-se para diferentes partes do corpo, como braços, tronco, face (11%);
- curta duração do efeito da medicação;
- curta duração da melhora após o movimento.

A necessidade de mudança do medicamento, pela gravidade da aumento, ocorreu em 50% dos pacientes com SPI, havendo melhora dos sintomas com a descontinuidade do medicamento.

O tratamento da aumento requer antecipação do horário de administração do agente dopaminérgico, substituição do agente dopaminérgico em uso, substituição do agente dopaminérgico por outra classe de medicamentos, como os anticonvulsivantes.

SPI em crianças: Ekbom também relatou alguns casos de SPI em crianças, embora somente em 1994, Walters *et al.* relataram quatro crianças com SPI, sendo três da mesma família.

Os critérios diagnósticos para crianças foram definidos pelo Grupo Internacional de Estudos em Síndrome das Pernas Inquietas que a classificou em SPI definida, SPI provável e SPI possível.

Para SPI definida, a criança deve preencher os quatro critérios utilizados em adultos (urgência em mover as pernas associada à sensação de desconforto, alívio da sensação com o movimento, início ou piora dos sintomas com o repouso, e início ou piora dos sintomas à noite) associados a descrição dos sintomas pela criança com suas próprias palavras ou os critérios dos adultos associados a dois dos três critérios de suporte: distúrbio do sono para a idade; pais biológicos ou irmão com SPI, criança com índice de PLMS maior que cinco por hora na polissonografia.

Para SPI provável, a criança deve preencher os quatro critérios utilizados em adultos (exceto piora dos sintomas à noite) e pais biológicos ou irmão com SPI definida ou a criança é observada apresentando manifestações de desconforto quando sentada ou deitada, acompanhada por movimentos que melhoram ou aliviam os sintomas e os sintomas pioram à noite, e ter pais biológicos ou irmão com SPI definida.

Para SPI possível, a criança deve apresentar movimentos periódicos durante o sono e ter pais biológicos ou irmão com SPI definida ou provável.

Walters *et al.*, em 1996, referem que um terço dos adultos com SPI iniciaram seus sintomas antes dos 10 anos de idade e em 40% antes dos 20 anos de idade.

Em 2007, Picchiatti *et al.* realizaram um estudo epidemiológico que analisou crianças pelos critérios diagnósticos já descritos, utilizando questionários pela *Internet* no Reino Unido e Estados Unidos e encontraram prevalência de 1,9% em crianças entre 8 e 11 anos; e de 2,0%, entre 12 e 17 anos.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com dor de crescimento que ocorre em escolares e se caracteriza por dor intermitente, de intensidade leve a moderada, bilateral, localizada em região anterior da coxa ou posterior da perna ou joelho, profunda, fora de articulação, que pode estar associada a sensação de inquietude. Ocorre, na maioria das vezes, no período vespertino-noturno e melhora com massagens ou movimentação passiva (geralmente pela mãe). O exame físico é normal, assim como os exames laboratoriais (como radiológicos, hemograma e testes reumatológicos).

Déficit cognitivo e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) também foram associados à SPI. A relação estaria na disfunção do sono com má qualidade e múltiplos despertares associados aos PLMS e SPI levando à inatenção e à hiperatividade; ou SPI seria uma comorbidade do TDAH; ou SPI seria um subgrupo de TDAH que estaria relacionado com a disfunção dopaminérgica ou a

alterações do metabolismo do ferro.

O tratamento da SPI em crianças pode ser feito com reposição de ferro ou com medicamentos dopaminérgicos, porém não há estudos que comprovem a segurança e as doses corretas em menores de 12 anos de idade.

Em síntese, a SPI é doença muito prevalente e pode requerer tratamento medicamentoso, porém não há dados que sugiram a necessidade de se iniciar o tratamento precocemente, como ocorre com a doença de Parkinson. É uma doença pouco diagnosticada e objeto de grande especulação da indústria farmacêutica. Na sua forma secundária, pode ser tratada removendo-se, quando possível, o fator associado, o que para a insuficiência renal, por exemplo, obtém-se com o transplante renal. De modo geral, ainda faltam estudos clínicos rigorosos para se estabelecer evidências inequívocas de efeitos positivos das intervenções propostas.

REFERÊNCIAS

Allen, RP, Earley, CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med.* 2000; 1:11–19.

Allen, RP, Picchietti, DL, Hening, WA, Trenkwalder, C, Walters, AS, Montplaisir, J. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification, and consequences. *Neurol Sci.* 2007; 28(suppl 1):S37–S46.

Aloe, F, Alves, RSC, Andrade, LAF, et al. Síndrome das pernas inquietas: diagnóstico e tratamento. Opinião de especialistas brasileiros. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(3A):721–727.

Alves DAG. Síndrome das pernas inquietas na gestação. Tese de Mestrado apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – SP; 2010, 135p.

Benes, H, Walters, AS, Allen, RP, Hening, WA, Holnen, R, Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord.* 2007;22(suppl 18):S401–S408

Cervenka, S, Palhagen, SE, Comley, RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain.* 2006; 129(pt 8):2012–2017.

Clardy, SL, Wang, X, Boyer, PJ, et al. Is ferroportin-hepcidin signaling altered in restless legs syndrome? *J Neurol Sci.* 2006; 247:173–179.

Conti, CF, Oliveira, MM, Saconato, H, Prado, GF. Opioids for restless legs syndrome (protocol for a Cochrane Review). *In the Cochrane Library.* (3):2009.

Conti CF. Tratamento da síndrome das pernas inquietas idiopática: Revisão sistemática. Tese de Doutorado 2009, Unifesp, São Paulo.

Cortese, S, Konofal, E, Lecendreux, M, Arnulf, I, Mouren, MC, Darra, F, Dalla, B, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit-hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep.* 2005; 28(8):1007–1013.

Desautels, A, Turecki, G, Montplaisir, J, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol.* 2005; 62(4):591–

Earley, CJ, Barker, P, Hosrka, A, Allen, RP, et al. MRI-determined regional brain iron concentrations in early-and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2006; 7(5):458–461.

Earley, CJ, Connor, JR, Beard, JL, Clardy, SL, Allen, RP. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep.* 2005; 28(9):1069–1075.

Eckeli, AL, Gitaí, LG, Dach, F, Sander, HH, Passos, AD, Prado, GF, Fernandes, RM, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence in Brazil. *Sleep.* 2008; 31(suppl 4):A272.

Ekbon, KA. Restless Legs Syndrome. *Neurology.* 1960; 10:868–873.

Ekbon, KA. Restless Legs. *Acta Med Scand.* 1945; 158(suppl):1–123.

Ferreira KS. Estudo epidemiológico sobre síndrome das pernas inquietas e migrânea. Tese de Mestrado apresentada ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – SP; 2010, 83p.

Garcia-Borreguero, D, Allen, RP, Kohnen, R, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine – International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med.* 2007; 8(5):520–530.

Gitaí LLG. Síndrome das pernas inquietas na ataxia espinocerebelar tipo 3: prevalência e fatores determinantes. Tese de doutorado apresentada ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – SP; 2009, 145p.

Godau, J, Schweitzer, KJ, Liepelt, I, Gerloff, C, Berg, D. Substantia nigra hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol.* 2005; 58(4):630–634.

Hening, WA, Allen, RP, Earley, CJ, Picchietti, DL, Silber, MH. An update on dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep.* 2004; 27(3):560–583.

Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. 5th ed. 2007. p 409-20.

Mazuko, AH, Prado, LBF, Prado, GF. Síndrome das pernas inquietas. *Rev Neurociencias.* 2004; 12(1):18–20.

Oliveira, MM, Conti, CF, Valbuza, JS, Carvalho, LBC, Prado, GF. The pharmacological treatment for uremic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disorders.* 2010; 10:1335–1342.

Picchietti, DL, Stevens, HE. Early manifestations of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep Med.* 2008; 9(7):770–781.

Picchietti, MA, Picchietti, DL. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol.* 2008; 15(2):91–99.

Pichler, I, Hicks, AA, Pramstaller, PP. Restless legs syndrome: an update on genetics and future

perspectives. *Clin Genet*. 2008; 73(4):297–305.

Prado, GF, Allen, RP, Trevisani, VMF, Toscano, VG, Earley, CJ. Sleep disruption in systemic sclerosis (scleroderma) patients: clinical and Polysomnography findings. *Sleep Med*. 2002; 3:341–345.

Prado, GF. Síndrome das pernas inquietas: há quanto tempo é ignorada? *Rev Neurociencias*. 2002; 10(1):28–43.

Prado GF. Tratamento da síndrome das pernas inquietas baseado em evidências. Tese de Livre Docência. Disciplina de Neurologia. Universidade Federal de São Paulo, 2009. 156 pg.

Sander HH. Síndrome das pernas inquietas em crianças: prevalência, características, impacto no sono e na qualidade de vida no município de Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brasil. Tese de doutorado apresentada ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – SP; 2009, 129p.

Simakajornboon, N, Kheirandish-Gozal, L, Gozal, D. Diagnosis and management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children. *Sleep Med Rev*. 2009; 13(2):149–156.

Sun, ER, Chen, CA, Ho, G, Earley, CJ, Allen, RP. Iron and restless legs syndrome. *Sleep*. 1998; 21(4):371–377.

The international classification of sleep disorders. Second Ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois, USA, 2005.:177–181.

Trenkwalder, C, Paulus, W, Walters, AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2005; 4(8):465–475.

Ulfberg, J. The legacy of Karl-Axel Ekbom. *Sleep Med*. 2004; 5:223–224.

Varela, MJV. Psychosocial features of restless legs syndrome (RLS) in Brazilian patients. *Sleep*. 2007; 30:834.

Von Spiczak, S, Whone, AL, Hammers, A, et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an 11C diprenorphine PET study. *Brain*. 2005; 128(pt4):906–917.

Walters, AS, Hickey, K, Maltzman, J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the night-walkers survey. *Neurology*. 1996; 46:92–95.

Walters, AS, Picchietti, DL, Ehrenberg, BL, Wagner, ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol*. 1994; 11(3):241–245.

Walters, AS. Is there a subpopulation of children with growing pain who really have restless legs syndrome? A review of the literature. *Sleep Med*. 2002; 3:93–98.

Wang, X, Wiesinger, J, Beard, J, et al. Thy1 expression in the brain affected by iron and decreased in Restless Legs Syndrome. *J Neurol Sci*. 2004; 220(1–2):59–66.

Willis, TBasset Thomas, Crooke William, eds. The London Practice of Physick. First Ed. Thomas Basset

and William Crooke Editors, London UK, 1685.:404–405. [London UK].

CAPÍTULO 50

Hipersonias

Flávio Alóe

NARCOLEPSIA

Este capítulo procura, de forma atualizada e objetiva, enquadrar o tratamento individualizado da narcolepsia na realidade brasileira atual.

A narcolepsia é um transtorno neurodegenerativo crônico caracterizado por sonolência excessiva (SE) e manifestações na forma de sintomas que representam um estado de dissociação do sono REM, como cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas. O impacto psicossocial e funcional exercido pela narcolepsia faz com que sua importância clínica exceda a magnitude da sua prevalência. A narcolepsia em humanos envolve fatores ambientais, agindo em uma plataforma genética autoimune específica com perda neuronal.

Epidemiologia da narcolepsia

A prevalência da narcolepsia com cataplexia é de 15 a 50 por 100.000 habitantes, e a prevalência da narcolepsia sem cataplexia é 56 por 100.000 habitantes. A incidência de narcolepsia, com e sem cataplexia, foi estimada em 1,37 por 100.000 habitantes por ano, com pico de incidência na segunda década de vida. Ambos os sexos são afetados, na proporção de 1,4-1,80 homem/mulher.

Genética da narcolepsia

Fatores genéticos e ambientais associam-se na narcolepsia, mas nenhum deles é isoladamente suficiente ou necessário para causar a narcolepsia com cataplexia. A frequência de narcolepsia-cataplexia em parentes de primeiro grau é de 2,90% a 3,20%. A concordância em gêmeos monozigóticos para narcolepsia com cataplexia varia entre 25% e 31%.

Sintomas

Dois sintomas essenciais, a SE (sensível, mas inespecífica) e a cataplexia (altamente específica), são os principais. Paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e sono noturno fragmentado ou sintomas acessórios formam uma pêntade:

- Sonolência excessiva
- Cataplexia
- Paralisia do sono
- Alucinações hipnagógicas
- Sono noturno fragmentado.

Outras manifestações da narcolepsia são:

- Episódios de comportamentos automáticos

- Pesadelos
- Déficits cognitivos
- Obesidade
- Parassonias
- Diabetes tipo II
- Déficit olfativo.

SONOLÊNCIA EXCESSIVA

A SE é o primeiro sintoma em 90% a 94% dos casos, sendo a principal queixa do paciente. A SE é crônica, diária e ocorre independentemente da quantidade de sono no período principal de sono.

Características da SE:

- Sensação de sonolência, de intensidade constante ou variável, e duração de 1 até várias horas
- Ataques irresistíveis de sono, apesar da tentativa de permanecer acordado
- Cochilos que aliviam a sonolência por até algumas horas nos adultos O alívio da sonolência excessiva proporcionado pelos cochilos tem valor para o diagnóstico diferencial
- Múltiplos cochilos ao longo do período principal de vigília.

CATAPLEXIA

A cataplexia caracteriza-se por episódios súbitos, recorrentes e reversíveis de atonia da musculatura esquelética (ocorrendo durante a vigília, poupando o diafragma), desencadeados por situações de conteúdo emocional. É um fenômeno dissociativo do sono REM que representa vigília com atonia muscular.

A cataplexia é o sintoma mais específico e patognomônico da narcolepsia com deficiência de hipocretina-1 no liquor (LCR), sendo o melhor marcador diagnóstico da narcolepsia. Aparece, em geral, simultaneamente à SE, embora ataques de cataplexia possam aparecer até anos mais tarde.

Características clínicas do ataque de cataplexia:

- Episódios súbitos e recorrentes de atonia muscular esquelética axial e/ou apendicular bilateralmente
- Episódios desencadeados por situações com forte conteúdo emocional positivo (riso), susto ou raiva
- Duração, em média, de alguns segundos até 10 minutos
- Consciência preservada pelo menos no início do ataque
- Capacidade auditiva e de compreensão preservadas durante o ataque
- Término súbito com retorno do tônus muscular e sem confusão mental ou amnésia.

ALUCINAÇÕES HIPNAGÓGICAS-HIPONOPÔMPICAS

As alucinações hipnagógicas-hiponopômpicas (AH) são experiências oníricas que ocorrem nas transições vigília-sono ou sono-vigília, respectivamente. Ocorrem em 20% a 65% dos narcolépticos. São geralmente visuais, somatossensoriais (sensação de estar “fora do corpo”), mas também são descritas formas auditivas, vestibulares ou multissensoriais.

PARALISIA DO SONO

A paralisia do sono caracteriza-se por uma incapacidade total para se mover, ocorrendo ao adormecer

ou, mais comumente, ao despertar. O paciente fica temporariamente incapaz de realizar atos voluntários, embora se mantenha consciente. Pode ser acompanhada por sensação de incapacidade para respirar e por alucinações variadas em até 50% dos casos, durando em média 2 minutos e terminando subitamente após esforço mental ou por alguma estimulação sensorial externa.

SONO NOTURNO FRAGMENTADO

Múltiplos despertares, movimentação excessiva durante o sono e insatisfação com o sono podem ocorrer em até 90% dos pacientes, principalmente acima dos 35 anos de idade.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES DA NARCOLEPSIA

Episódios de comportamentos automáticos

Em 8% a 40% dos casos podem ocorrer comportamentos automáticos com amnésia, variando desde atos repetitivos até dirigir um veículo.

Sintomas cognitivos

Narcolépticos apresentam déficits de atenção como consequência da SE, alterando a capacidade de rendimento em tarefas psicomotoras mais longas, monótonas e repetitivas, dependentes do nível de alerta.

ETIOPATOGENIA DA NARCOLEPSIA

Disfunção do sistema de hipocretinas hipotalâmico

O sistema hipocretinérgico está localizado na região posterolateral perifornical do hipotálamo. As hipocretinas tipo 1 e tipo 2 são peptídeos neurotransmissores excitatórios produzidos exclusivamente pelas células hipotalâmicas.

Estudos anatomopatológicos em narcolépticos com cataplexia mostram uma perda específica dos neurônios hipocretinérgicos ([Figura 50.1](#)). A perda neuronal é seletiva, com desaparecimento apenas de células produtoras de hipocretinas, poupando os neurônios colocalizados com as células produtoras de hipocretinas que contêm melanina (*melanin concentrating hormone*, MCH).

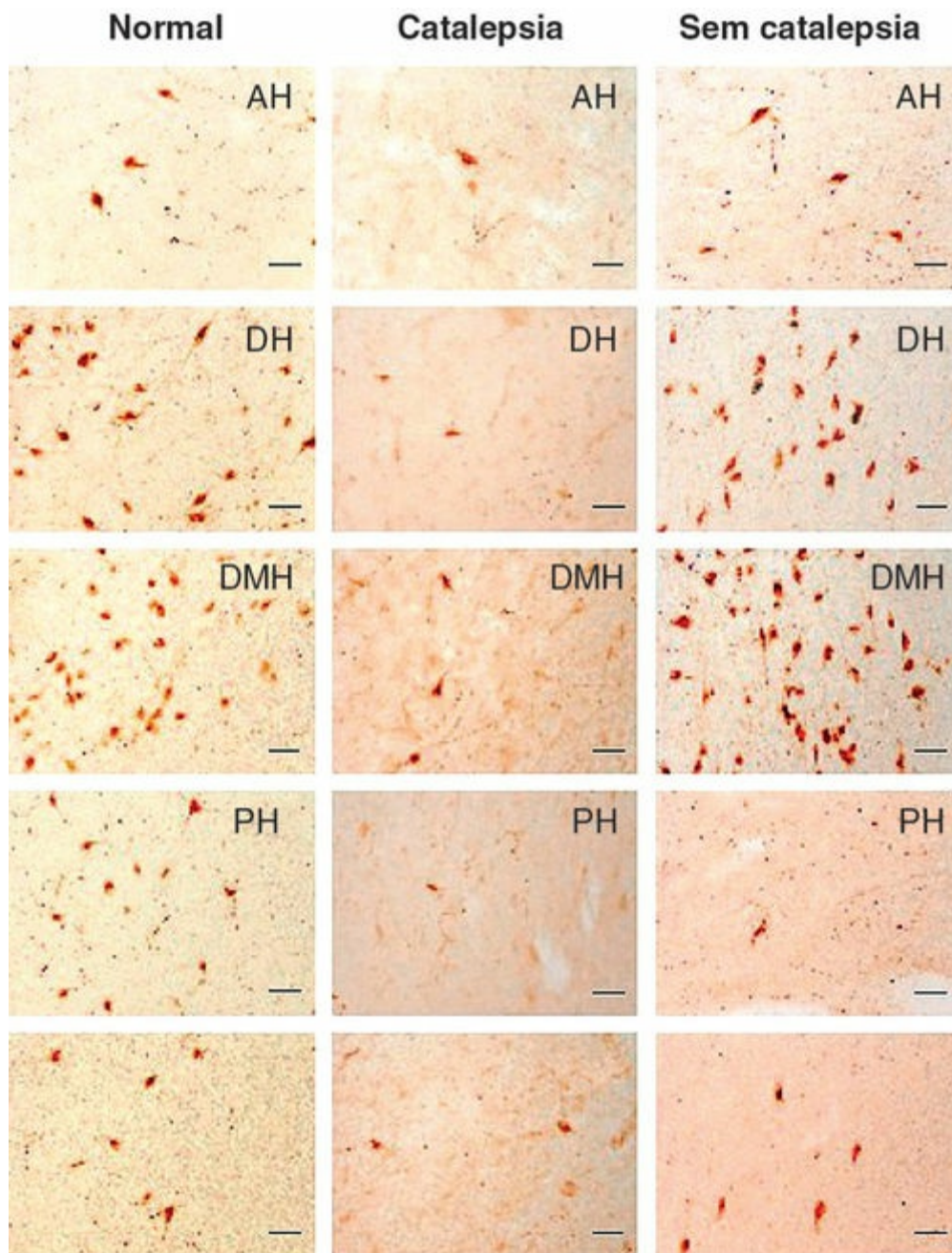


FIGURA 50.1 Neurônios hipocretinérgicos dos núcleos hipotalâmicos de indivíduos normais e de narcolépticos (com e sem catalepsia). Em narcolépticos com catalepsia, a perda celular foi encontrada no AH, DH, DMH, PH e LH. Em narcolépticos sem catalepsia, a perda neuronal limitou-se ao PH e LH. AH: anterior hypothalamus; DH: dorsal hypothalamus; DMH: dorsomedial hypothalamus; PH: posterior hypothalamus; LH: lateral hypothalamus. (Adaptada de Thannickal *et al.*, 2009, com permissão.)

TRANSMISSÃO DE HIPOCRETINAS E NARCOLEPSIA-CATAPLEXIA

A deficiência de hipocretina gera um estado de desorganização e instabilidade do padrão sono-vigília. Há SE, intrusões de sono durante a vigília e intrusões de vigília no período de sono principal, com sono fragmentado e inúmeras transições entre sono-vigília-sono. Há, principalmente, fenômenos

dissociativos do sono REM, como, por exemplo, cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e ausência de atonia muscular durante o sono REM.

MECANISMO AUTOIMUNE LESIONAL HIPOTALÂMICO NA NARCOLEPSIA

A etiologia autoimune para casos de narcolepsia-cataplexia idiopática esporádica é sustentada por algumas evidências:

- Existe uma associação de narcolepsia com o alelo DQB1*0602 do complexo maior de histocompatibilidade (HLA). A presença do HLA-DQB1*0602 varia entre 88% e 98% na população com narcolepsia com cataplexia, 40% e 60% na população de narcolepsia sem cataplexia e 12% e 34% na população em geral (Tabela 50.1).

Tabela 50.1

Taxas de prevalência do HLA e hipocretina-1 no LCR

Diagnóstico	HLA DQB1 * 0602 positivo	Hipocretina –1 ≤ 110 pg/mL
Narcolepsia com cataplexia	> 90%	85% a 90% > 90% em HLA positivo
Narcolepsia sem cataplexia	40% a 60%	10% a 20% (quase todos com HLA positivo)
População em geral	12% a 34%	–

- Estudos da Genome Wide Association em caucasianos europeus, americanos saudáveis e narcolépticos com cataplexia e HLA-DQB1*0602 positivo demonstram, na população com narcolepsia, um polimorfismo no receptor alfa de linfócitos T (*T-cell receptor alpha*, TRA). O TRA confere susceptibilidade para destruição das células hipocretinérgicas HLA-DQB1*0602 positivas. Esses resultados sugerem que a narcolepsia seja uma moléstia autoimune, com HLA e TRA como indicadores de risco;
 - co-ocorrência esporádica de narcolepsia com EM – outra doença autoimune associada com HLA-DQB1*0602
 - associação de narcolepsia e síndromes paraneoplásicas autoimunes do tipo encefalite límbica com anticorpos anti-Ma
 - não há uma evolução significativa dos sintomas, o que não é compatível com uma doença neurodegenerativa com perda neuronal progressiva
 - alguns pacientes apresentam melhora dos sintomas com o tempo, o que sugere uma doença não degenerativa
 - sorologia antiestreptolisina. ASLO com títulos elevados em casos de narcolepsia de início recente. Infecções por estreptococos poderiam funcionar como um desencadeador ambiental de uma reação autoimune mediada por linfócitos tipo T com receptores alfa positivos contra células produtoras de hipocretina
 - destruição seletiva dos neurônios hipocretinérgicos poupando neurônios contendo MHC, que se colocam na mesma região anatômica que os neurônios que contêm hipocretinas
 - o anticorpo antitribble homólogo 2 é um anticorpo contra a tribble 2, uma proteína expressa pelas células da glia e por neurônios hipocretinas. Essa proteína funcionaria com um autoantígeno no contexto da teoria autoimune lesional da morte celular hipocretina da narcolepsia. A tribble 2 foi identificada como um autoantígeno específico na uveíte autoimune, uma condição que pode ocorrer em associação a narcolepsia. Registrou-se a presença de títulos positivos de autoanticorpos autorreativos tribble-homólogo 2 no plasma e no LCR, mas não para tribble-homólogo 3. Os títulos

tribble 2 eram mais elevados em fenótipos cataplexia de início mais recente (2 a 3 anos) na ordem de duas vezes maior do que o desvio-padrão comparativamente aos controles normais no primeiro ano de narcolepsia-cataplexia. Os títulos ELISA radio-imuno-ensaio anti-tribble 2 se correlacionavam com a gravidade da cataplexia e com a gravidade da sonolência e com títulos da ASLO > 200UI. Os títulos permanecem elevados por até 30 anos depois da instalação do quadro clínico. Cerca de 86% das células hipocretinas hipotalâmicas de ratos transgênicos reagem com soro de fenótipos cataplexia humanos. Em seres humanos, apenas 14% de uma população de narcolépticos positivaram para tribbles-homólogo 2. Controles saudáveis, HLA 0602, fenótipos sem cataplexia e fenótipos com cataplexia com doença de maior tempo (>2,30 anos) não eram significativamente e estatisticamente positivos para tribbles-homólogo 2. Pacientes tribbles-homólogo 2 positivos seriam candidatos à imunoterapia.

COMPLICAÇÕES DA NARCOLEPSIA E SEU TRATAMENTO

Qualidade de vida e desempenho acadêmico, profissional e social

A sonolência diurna é a principal causa da má qualidade de vida, e a cataplexia é um fator limitante na funcionalidade do paciente. Efeitos colaterais da medicação, como hipotensão ortostática, boca seca e disfunção sexual erétil, adicionam-se aos sintomas da narcolepsia, prejudicando ainda mais a qualidade de vida.

Risco de acidentes de trabalho e de trânsito

A SE confere riscos de acidentes de trabalho e automobilísticos especificamente na população abaixo de 40 anos de idade.

COMORBIDADES

Depressão e ansiedade

Dos pacientes com narcolepsia, 18% a 57% relatam sintomas de humor depressivo. A redução da qualidade de vida devido à sonolência diurna, o isolamento e o prejuízo social e os déficits cognitivos são fatores para o desenvolvimento de sintomas depressivos.

Transtorno comportamental do sono REM (TCSREM)

A prevalência de TCSREM na narcolepsia é de aproximadamente de 36% a 61%. O TCSREM em pacientes com narcolepsia difere clinicamente do TCSREM não associado à narcolepsia. A idade de início do TCSREM é mais precoce (cerca de 31 anos de idade), e há menor predomínio do sexo masculino. Não existem evidências de que o TCSREM associado à narcolepsia represente um fator de risco para o desenvolvimento de moléstias neurodegenerativas.

Obesidade

A obesidade é mais prevalente em pacientes com narcolepsia de início precoce e em pacientes com SE mais intensa, independentemente do uso de medicações. A obesidade é do tipo central, com o

índice de massa corporal de 10% a 20% mais elevado do que em controles normais.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)

A prevalência de SAOS é mais alta na população de narcolépticos (taxa de prevalência de 9 a 19%) do que na população em geral.

NARCOLEPSIA E ESCLEROSE MÚLTIPLA

A narcolepsia e a EM apresentam o alelo HLA 0602 em comum e ambas são consideradas transtornos autoimunes. A esclerose múltipla é um fator de risco para narcolepsia, mas o contrário não é verdadeiro.

Diagnósticos diferenciais

Diagnósticos diferencial da SE

- Síndrome do sono insuficiente de causa comportamental
- Síndrome da apneia obstrutiva do sono
- Hipersonia idiopática do sistema nervoso central (SNC)
- Hipersonias associadas a transtornos do SNC
- Hipersonias devido a condições médicas
- Hipersonias devido a drogas ou substâncias
- Hipersonias recorrentes
- Alterações do ritmo circadiano.

A presença de cataplexia e suas características fenotípicas, a presença de alguns dos sintomas associados do fenótipo narcolepsia (paralisia do sono, alucinações hipnagógicas, sono noturno fragmentado, obesidade e déficit olfativo), a idade de início e características reparadoras dos cochilos breves da narcolepsia são importantes para o diagnóstico diferencial.

Síndrome do sono insuficiente de causa comportamental

Privação crônica voluntária de sono gera sintomas de SE mais constantes e desejos para dormir, ao contrário dos ataques irresistíveis de sono da narcolepsia. Os cochilos são longos e reparadores e a SE desaparece. O diagnóstico diferencial é alcançado com a história médica.

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SAOS e narcolepsia podem coexistir devido à obesidade do tipo central nas duas condições. O diagnóstico diferencial é feito pela história médica, polissonografia (PSG) e teste das latências múltiplas do sono (TLMS). Eventualmente, o diagnóstico definitivo pode ser alcançado apenas com o tratamento da SAOS, desmascarando a sonolência causada pela narcolepsia.

HIPERSONIA IDIOPÁTICA DO SNC

O diagnóstico diferencial entre narcolepsia sem cataplexia e sonolência idiopática do SNC é intrinsecamente difícil. Os cochilos da narcolepsia são curtos, refrescantes, ocorrem em forma de ataques e não precedidos de um grau importante de sonolência. Os cochilos da hipersonolência idiopática são longos, não restauradores e precedidos de sonolência. Sono noturno longo (> 10 horas)

não reparador e cansaço de manhã ao acordar, além de episódios de embriaguez do sono com confusão mental são característicos de hipersonia idiopática, e não de narcolepsia. A sonolência idiopática do SNC não cursa com anormalidades clássicas de sono REM na PSG e no TLMS.

HIPERSONIAS RECORRENTES

Pode ocorrer SE nas hipersonias recorrentes, como na síndrome de Kleine-Levin, que se caracteriza por surtos autolimitados de 8 a 15 dias de duração com sonolência associada a hiperfagia, coprolalia, coprolalia e hipersexualidade.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA CATAPLEXIA

Condições médicas com episódios que mimetizem ataques recorrentes de cataplexia são muito raras. Alguns achados presentes durante um ataque de cataplexia que auxiliam de forma significativa no diagnóstico diferencial são:

- Arreflexia tendínea profunda transitória durante o ataque
- Preservação da consciência
- Ausência de amnésia
- Manutenção da capacidade auditiva e de compreensão durante o ataque
- Desencadeamento por riso, excitação ou susto
- Término súbito do ataque sem amnésia ou confusão mental.

CATAPLEXIA E EPILEPSIA

Cataplexia e paralisia do sono podem ser confundidas com o diagnóstico de crises epilépticas do tipo astáticas ou acinéticas.

CATAPLEXIA E CRISES GELÁSTICAS

Apesar da ocorrência de risos durante as crises gelásticas e no desencadeamento de cataplexia, não há perda de tônus neuromuscular durante as crises gelásticas, mas sim confusão mental.

DOENÇAS HEREDITÁRIAS COM ATAQUES DO TIPO CATAPLÉTICOS ISOLADOS

Ataques de cataplexia podem ocorrer nas doenças de Niemann-Pick tipo C, doença de Norrie, na síndrome Coffin Lowry e síndrome de Möbius.

PSEUDOCATAPLEXIA

A pseudocataplexia é a simulação de ataques de cataplexia por parte de narcolépticos com cataplexia, como uma forma de ganho que objetiva o acesso à medicação estimulante ou alguma outra forma de compensação.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS ALUCINAÇÕES NA NARCOLEPSIA

Esquizofrenia

As alucinações da esquizofrenia são principalmente auditivas, ocorrendo durante a vigília, enquanto as alucinações da narcolepsia são de natureza visual (na forma de vultos, sombras, em branco e preto), ocorrendo nas transições entre sono e vigília. O paciente narcoléptico refere que se tratam de alucinações.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA PARALISIA DO SONO

A prevalência de paralisia do sono na população em geral é de 2,5% a 40%. Ela pode estar associada ao uso de medicação ansiolítica, doença médica, transtorno bipolar e sono não restaurador.

Narcolepsia secundária a doenças médicas ou neurológicas

Mais de 90% dos casos de narcolepsia são esporádicos. Casos familiares e de narcolepsia secundária constituem uma rara parcela. A narcolepsia secundária é associada a patologias hipotalâmicas, como doença de Niemann-Pick tipo C, tumores, traumatismo de crânio, EM, pós-encefalite, agenesia de corpo caloso, sarcoidose, neurocisticercose e encefalites límbicas. A narcolepsia-cataplexia sintomática pode não estar associada à redução de hipocretina-1 no LCR. Cerca de 20% de casos de trauma de crânio cursam cronicamente com redução dos níveis de hipocretina-1 no LCR. Apenas uma minoria dos casos de trauma cranioencefálico desenvolve narcolepsia-cataplexia pós-traumática com alterações neurofisiológicas compatíveis.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA NARCOLEPSIA

Avaliação neurofisiológica da narcolepsia com e sem cataplexia

A avaliação neurofisiológica é constituída de polissonografia e, no dia seguinte, de TLMS. A polissonografia complementa o diagnóstico com a eventual presença de outros transtornos ou achados do sono, como síndrome da apneia do sono ou transtorno comportamental de sono REM.

As latências de sono NREM e REM são curtas, há aumento do número de transições entre os estágios de sono e vigília, aumento de tempo acordado após o início do sono e aumento de estágio N1. Pode haver presença de movimentos involuntários de membros inferiores e alteração do tônus neuromuscular em sono REM.

O TLMS mostra redução da latência do sono (valor normativo menor do que 8 minutos) e com dois ou mais cochilos com sono REM, parâmetros estes necessários para o diagnóstico dos casos de narcolepsia sem cataplexia.

IMUNOGENÉTICA E TIPAGEM HLA-DQB1*0602

Cerca de 88% a 98% dos casos de narcolepsia com cataplexia demonstram antígeno HLA-DQB1*0602 positivo. Contudo, a presença deste alelo não é fator suficiente nem necessário para o desenvolvimento da narcolepsia. Na população em geral, a prevalência do antígeno HLA-DQB1*0602 varia entre 12%-34% ([Tabela 50.1](#)). Na população de narcolepsia sem cataplexia, a prevalência do HLA-DQB1*0602 é de 40% a 60%. A tipagem HLA apresenta, portanto, uma baixa especificidade nesses casos de narcolepsia sem cataplexia e não é um instrumento isolado para se realizar o diagnóstico da

narcolepsia sem cataplexia. Um HLA positivo é critério de suporte diagnóstico, mas sua ausência não elimina a presença de narcolepsia sem cataplexia.

Em conclusão, o uso clínico do alelo HLA-DQB1*0602 é limitado, já que possui baixas sensibilidade e especificidade em pacientes sem cataplexia.

HIPOCRETINA-1 NO LCR

A concentração normal de hipocretina situa-se acima de 200pg/mL em todas as idades e em ambos os sexos.

Níveis de hipocretina-1 abaixo de 110 pg/mL são altamente específicos (99%) e sensíveis (87%-89%) para casos de narcolepsia com cataplexia, mas não são sensíveis para casos sem cataplexia ([Tabela 50-1](#)). Apenas 16% dos casos de narcolepsia sem cataplexia apresentam redução da hipocretina-1 lombar, e níveis maiores de 110 pg/mL não excluem o diagnóstico de narcolepsia sem cataplexia. Existe uma forte associação entre a redução da hipocretina-1 no LCR com a presença de cataplexia e com o HLA-DQB1*0602 positivo.

A dosagem de hipocretina-1 no LCR está indicada nas seguintes situações para o diagnóstico de narcolepsia:

- Indivíduos com SE, mas com um ou mais TLMS negativo
- Quando houver dúvidas sobre a existência de cataplexia
- Uso de medicações de ação no SNC que interfiram nos resultados do TLMS
- Pacientes jovens (crianças e adolescentes) ainda sem cataplexia
- Pacientes que não podem realizar o TLMS por motivos operacionais.

Nas situações citadas anteriormente, a tipagem HLA-DQB1*0602 deve anteceder a dosagem de hipocretina-1 no LCR. Se o HLA-DQB1*0602 for negativo, não há necessidade de se dosar a hipocretina, uma vez que não existe redução de hipocretina-1 no LCR sem HLA-DQB1*0602 positivo em casos de narcolepsia esporádica.

HIPERSONIAS IDIOPÁTICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Hipersonias recorrentes – síndrome de Kleine-Levin

A síndrome de Kleine-Levin (SKL) típica cursa com surtos de hipersonia e sintomas associados, ocorrendo em ciclos que duram entre 3 e 80 dias, com uma média de 13 dias, e podendo ocorrer até dez episódios por ano, com intervalos de 6 a 10 meses. A SKL é uma doença rara e autolimitada, que se inicia na adolescência e desaparece antes dos 25 a 30 anos de idade. Os surtos se desenvolvem em horas e são precedidos por pródromos como fadiga ou cefaleia. Durante a fase crítica, os períodos de sono têm de 16 a 18 horas de duração e o paciente acorda geralmente para comer e para necessidades fisiológicas. Alterações com confusão mental e alucinações comportamentais com hipersexualidade podem ocorrer durante os surtos.

Hipersonia idiopática

Transtorno de etiologia e prevalência desconhecidas, a hipersonia idiopática é caracterizada por sonolência excessiva crônica, intensa e incapacitante. Existem descritos dois subtipos de hipersonias, a forma de sono longo, com o período de sono principal com mais de 10 horas, e a forma de sono não longo, com período de sono entre 6 e 10 horas. O período de sono principal é caracteristicamente não restaurador. Os cochilos são longos, durando mais de 1 hora e não são reparadores. Há grande

dificuldade para despertar após o período principal de sono ou dos cochilos, podendo ocorrer confusão mental, inércia do sono ou embriaguez do sono. Não há cataplexia, como na narcolepsia, mas pode haver fenômenos de sono REM, como paralisia do sono, alucinações hipnagógicas menos intensos e menos frequentes do que na narcolepsia. A sonolência causa prejuízos psicossociais, neurocognitivos, comportamentos automáticos e acidentes. A hipersonia idiopática inicia-se na segunda década de vida e raramente ocorre na infância ou na idade adulta.

A etiologia é desconhecida, mas alguns pacientes na faixa etária de 16 a 20 anos desenvolvem a sintomatologia compatível com hipersonia idiopática após doenças virais com síndrome de Guillan-Barré, hepatite viral, mononucleose ou pneumonia atípica.

A PSG demonstra sono noturno prolongado, sem despertares e com aumento de sono de ondas lentas. O TLMS revela latências curtas de sono entre 5 e 8 minutos sem a presença de sono REM precoce. A dosagem de hipocretina-I no LCR é sempre normal.

Tratamento das hipersonias

O tratamento sintomático da narcolepsia é multifatorial e emprega apoio psicossocial, abordagens comportamentais, drogas estimulantes do SNC e antidepressivos para suprimir os fenômenos de sono REM (cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas). O tratamento comportamental e farmacológico da sonolência associadas às hipersonias de sono longo e sono curto é o mesmo utilizado para sonolência associada à narcolepsia.

Tratamento comportamental

O paciente deve manter horários constantes para dormir e acordar, evitar álcool, sedativos, abuso e abstinência de cafeína e privação de sono. Uma programação de cochilos durante o dia melhora significativamente o nível de alerta para a sonolência associada a narcolepsia. Um cochilo de manhã e outro à tarde, após o almoço, produzem os melhores resultados e possibilitam redução da dose de estimulantes.

Medidas de higiene do sono representam um papel importante no manejo da doença, mas a maioria dos pacientes requer tratamento farmacológico para alívio da sonolência diurna. Apoio psicológico é essencial, o paciente e seus familiares devem ser orientados sobre a condição.

Tratamento farmacológico da sonolência com estimulantes

O controle da sonolência diurna é importante para a melhora da qualidade de vida e a redução de riscos relacionados com condução de veículos e máquinas. Os agentes utilizados para tratamento farmacológico da sonolência excessiva são os estimulantes psicomotores do SNC, como dextroanfetamina, metilfenidato, selegilina, mazindol e modafinila ([Tabela 50.2](#)).

Tabela 50.2**Agentes estimulantes para tratamento de sonolência excessiva**

Medicamento	Dose terapêutica	Dose máxima	Meia-vida
Dextroanfetamina / Anfetamina	5 a 60 mg/dia	100 mg/dia	16 a 30 horas
Metilfenidato	10 a 60 mg/dia	100 mg/dia	3 a 5 horas
Metilfenidato de liberação lenta	18 a 60 mg/dia	60 mg	12 horas
Selegilina	10 a 30 mg/dia	50mg/dia	3 a 5 horas
Modafinila	200 a 600 mg/dia	800 mg/dia	12 a 14 horas
Caféina Um copo pequeno de café expresso contém cerca de 130 a 215 mg de caféina	100 a 200 mg/dia	500 a 600 mg/dia	3 a 6 horas

As anfetaminas aumentam a neurotransmissão aminérgica por aumento da liberação de dopamina das vesículas pré-sinápticas e pelo bloqueio da recaptação de dopamina e noradrenalina nos circuitos mesocorticolímbico e *lôcus ceruleus*-córtex. Os efeitos colaterais simpatomiméticos periféricos das anfetaminas são taquiarritmias, hipertensão arterial, tremor fino, sudorese e cefaleia, e as complicações psiquiátricas são ansiedade, agitação, irritabilidade, anorexia, psicose, alucinações e tiques. O metilfenidato atua de maneira semelhante às anfetaminas, com menores efeitos colaterais. Esse agente apresenta início de ação em 60 minutos e meia-vida de 3 a 5 horas, por vezes requerendo mais de uma dose ao dia; também existem apresentações de liberação lenta de 18, 36, 54 ou 20, 40 ou 60 mg por dose, permitindo o uso de uma dose uma vez ao dia. O pemoline foi retirado do mercado por causa de efeitos hepatotóxicos.

A modafinila é classificada como um estimulante atípico, porque atua de uma forma distinta dos estimulantes psicomotores tradicionais, aumentando a neurotransmissão dopaminérgica por inibição da proteína da recaptação da dopamina e inibindo a neurotransmissão GABA-érgica. A modafinila não causa efeitos autonômicos periféricos indesejados, agitação locomotora, insônia, ansiedade, tolerância e/ou dependência. Apresenta uma meia-vida mais longa (12 a 14 horas) do que os estimulantes tradicionais. De maneira geral, os horários e as dosagens das medicações estimulantes devem ser individualizados.

TRATAMENTO DA CATAPLEXIA, PARALISIA DO SONO E ALUCINAÇÕES HIPNAGÓGICAS

Os antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos são eficientes no tratamento da cataplexia e dos fenômenos REM (paralisia do sono e alucinações hipnagógicas) ([Tabela 50.3](#)). Antidepressivos tricíclicos, como clomipramina (25 a 200 mg/dia), imipramina (10 a 100 mg/dia) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, como venlafaxina (75-225 mg/dia), duloxetine (30 a 90 mg) são clinicamente eficientes. O antidepressivo inibidor da recaptação de noradrenalina, a reboxetina (2 a 10 mg/dia), é o agente mais eficiente no tratamento da cataplexia. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, como a fluoxetina (20-80 mg/dia), a paroxetina (20 a 40 mg/dia) e a sertralina (50 a 150 mg/dia), são menos eficientes. Os agentes antidepressivos mais usados são a reboxetina, a venlafaxina, a clomipramina e combinações.

Tabela 50.3**Agentes antidepressivos usados para o tratamento da cataplexia**

Agentes	Doses
Clomipramina	25 a 200 mg
Nortriptilina	25 a 150 mg
Antidepressivos ISRS	Doses altas
Reboxetina	4 a 12 mg
Venlafaxina	75 a 22 mg
Desvenlafaxina	50 a 150 mg

TRATAMENTO DO SONO NOTURNO FRAGMENTADO

Nível de Recomendação D com grau de evidência IV.

O zolpidem e o triazolam podem ser usados com o objetivo de consolidar o sono noturno.

TRATAMENTO DO TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM E NARCOLEPSIA

Nível de recomendação D com grau de evidência IV

O clonazepam é a primeira escolha no tratamento, mas cerca de 10% dos casos não respondem a ele. Alternativas de tratamento são melatonina, agometalina e pramipexole. A melatonina nas doses de 3 a 13 mg apresentou eficiência de 57%.

TRATAMENTO DA NARCOLEPSIA NA GRAVIDEZ E NA AMAMENTAÇÃO

Não existem estudos com agentes estimulantes e agentes anticatapléticos na gravidez de pacientes com narcolepsia.

As únicas classes de agentes com categoria abaixo de C para teratogenicidade são o pemolina (descontinuado desde 2005 por sua hepatotoxicidade) e o gama-hidroxibutirato (classe é B, mas não disponível no Brasil). A alternativa mais segura é a suspensão das medicações. Recomenda-se a retirada gradual para evitar rebote de ataques de cataplexia.

Nos casos em que os riscos relacionados com os sintomas são maiores do que os riscos teratogênicos, cataplexia com quedas ao solo ou de acidentes devido à sonolência, sugere-se fluoxetina e/ou tricíclicos para cataplexia. Atenção em especial à pressão arterial influenciada pela ação dos estimulantes.

Sugere-se a indicação de parto por cesariana devido ao risco de *status cataplecticus* durante o trabalho de parto. Não existem estudos de segurança sobre o efeito dos estimulantes na amamentação. Não se sabe se a modafinila é excretada no leite materno.

REFERÊNCIAS

Aldrich, MS. Automobile accidents in patient with sleep disorders. *Sleep*. 1989; 12(6):487–494.

Alóe, F, et al. Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico da Narcolepsia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;

32(3):294–304.

Alóe, F, et al. Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Narcolepsia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010; 32(3):305–314.

American Academy of Sleep Medicine International classification of sleep disorders, second edition: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

Aran, A, Lin, L, Nevsimalova, S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep.* 2009; 32(8):979–983.

Arand, D, Bonnet, M, Hurwitz, T, Mitler, M, Rosa, R, Sangel, B. The Clinical Use of the MSLT and MWT. *Sleep.* 2005; 28(1):123–144.

Arnulf, I, Zeitzer, JM, File, F, Farber, N, Mignot, E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain.* 2005; 128:2763–2776.

Arnulf, I, Zeitzer, JM, File, J, Farber, N, Mignot, E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain.* 2005; 128:2763–2776.

Baumann, CR, Bassetti, CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol.* 2005; 4(10):673–682.

Bayon, V, Damien, Léger D, Philip, P. Socio-professional handicap and accidental risk in patients with hypersomnias of central origin. *Sleep Med.* 2009; 13(6):421–426.

Billiard, M. Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International Classification of Sleep Disorders. *Sleep Med Rev.* 2007; 11(5):377–388.

Bonakis, A, Howard, RS, Williams, A, Bonakis, A, Howard, RS, Williams, A. Narcolepsy presenting as REM sleep behaviour disorder. *Clinical Neurol Neurosurg.* 2008; 110(5):518–520.

Bougin, P, Zeitzer, JM, Mignot, E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7):649–662.

Broughton, R, Dunham, W, Newman, J, Lutley, K, Duschesne, P, Rivers, M. Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared with matched control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1988; 70(6):473–481.

Cvetkovic-Lopes, V, Bayer, L, Dorsaz, S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest.* 2010; 120:713–719.

D'Cruz, O, Vaughn, B, Gold, S. Symptomatic cataplexy in pontomedullary lesions. *Neurology.* 1994; 44(11):2189–2191.

Dahmen, N, Bierbrauer, J, Kasten, M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251(2):85–89.

Dauvilliers, Y, Arnulf, I. Narcolepsie avec cataplexie. *Revue Neurologique.* 2008; 164(8–9):634–645.

Dauvilliers, Y, Billiard, M, Montplaisir, J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114(11):2000–2017.

Dauvilliers, Y, Rompré, S. REM Sleep Characteristics in narcolepsy and REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep.* 2007; 30(7):844–849.

Doose, H. Myoclonic-astatic epilepsy in early childhood. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, eds. *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2. ed. London: John Libbey; 1992:103–114.

Droogleever-Fortuyn, HA, et al. Psychotic symptoms in narcolepsy: phenomenology and a comparison with schizophrenia. *Gen Hospital Psychiatr.* 2009; 31:146–154.

Ellis, MC, Hetisimer, AH, Ruddy, DA, Hansen, SL, Kronmal, GS, McClelland, E, Quintana, L, Drayna, DT, Aldrich, MS, Mignot, E. HLA class II haplotype and sequence analysis support a role for DQ in narcolepsy. *Immunogenetics.* 1997; 46(5):410–417.

Fortuyn, HA, Lappenschaar, MA, Furer, JW, Hodiamont, PP, Rijnders, CA, Renier, WO, et al. Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010; 32(1):49–56.

Fronczek, R, Bauman, CR, Lammers, GJ, Bassetti, CL, Overeem, S. Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders. *Sleep Med Rev.* 2009; 13(1):9–22.

Hallmayer, J, Faraco, J, Lin, L, Hesselson, S, Winkelmann, J, Kawashima, M, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet.* 2009; 41(6):708–711.

Hublin, C, Kaprio, J, Partinen, M, Koskenvuo, M, Heikkila, K, Koskimies, S, Guilleminault, C. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol.* 1994; 35(6):709–716.

Kawashima, M, Lin, L, Tanaka, S, Jennum, P, Knudsen, S, Nevsimalova, S, Plazzi, G, Mignot, E. Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep.* 2010; 33(7):869–874.

Kushida, CA, Littner, MR, Morgenthaler, T, Alessi, CA, Bailey, D, Coleman, J, Jr., et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* 2005; 28(4):499–521.

Lin, L, Hungs, M, Mignot, E. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol.* 2001; 117(1–2):9–20.

Longstreth, WT, Jr., Ton, TG, Koepsell, T, Gersuk, VH, Hendrickson, A, Velde, S. Prevalence of narcolepsy in King County, Washington, USA. *Sleep Med.* 2009; 10(4):422–426.

Mignot, E, Hayduk, R, Black, J, Grumet, FC, Guilleminault, C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep.* 1997; 20:1012–1020.

Mignot, E, Lammers, GJ, Ripley, B, Okun, M, Nevsimalova, S, Overeem, S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.* 2002; 59(10):1553–1562.

Mignot, E, Lin, L, Rogers, W, Honda, Y, Qiu, X, Lin, X, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions

confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(3):686–699.

Mignot, E, Lin, X, Arrighoni, J, Macaubas, C, Olive, F, Hallmayer, J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep.* 1994; 17(8 Suppl):S60–S67.

Mignot, E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology.* 1998; 50(2 Suppl 1):S16–S22.

Miyagawa, T, Honda, M, Kawashima, M, Shimada, M, Tanaka, S, Honda, Y, Tokunaga, K. Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype. *J Hum Genet.* 2010; 55(1):63–65.

Morgun, A, Gonçalves-Primo, A, Shulzhenko, N, Rampim, GF, Mine, KL, Gerbase-de Lima, M. HLA-DQB1 and –DRB1 Alleles, Cytokine Polymorphisms and KIR Gene Frequencies in a Population (Caucasian) from South East Brazil. *Human Immunology.* 2004; 65:879–88210.

Nishino, S, Kanbayashi, T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev.* 2005; 9(4):269–310.

Nishino, S, Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med,* 2007;8(4):373–399

Ohayon, MM, Zulley, J, Guilleminault, C, Smirne, S. Prevalence and pathologic association of sleep paralysis in the general population. *Neurology.* 1999; 52(6):1194–1200.

Overeem, S, Black, JL, 3rd, Lammers, GJ. Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Med Rev.* 2008; 12(2):95–107.

Pelin, Z, Guilleminault, C, Risch, N, Grumet, FC, Mignot, E. HLA-DQB1*0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Tissue Antigens.* 1998; 51(1):96–100.

Rieger, M, Mayer, G, Gauggel, S. Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep.* 2003; 26(1):36–43.

Sansa, G, Iranzo, A, Santamaria, J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *J Sleep Med.* 2010; 11(1):93–95.

Sasai, T, Inoue, Y, Komada, Y, Sugiura, T, Matsushima, E. Comparison of clinical characteristics among narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia without long sleep time, focusing on HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 finding. *Sleep Med.* 2009; 10(9):961–966.

Shchenko, D, Murillo-Rodriguez, E, Lin, L, Xu, M, Hallett, L, Nishino, S, et al. Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol.* 2003; 184(2):1010–1016.

Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep.* 2005; 28:113–121.

Suzanne Hoover-Stevens, S, Ruzica Kovacevic-Ristanovic, R. Management of narcolepsy in

pregnancy. *Clin Neuropharmacol*. 2000; 23(4):175–181.

Temin, J, Marques, GD, Morgun, A, Shulzhenko, N, Rampim, GF, Gerbase-de Lima, M. HLA-DQB1 and –DRB1 Alleles and Cytokine Polymorphism in a Mulatto population from South East Brazil. *Hum Immunol*. 2004; 65(9):882–886.

Thannickal, TC, Nienhuis, R, Siegel, JM. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*. 2009; 32(8):993–998.

Thorpy, MJ, Snyder, M, Aloe, FS, Ledereich, PS, Starz, KE. Short-term triazolam use improves nocturnal sleep of narcoleptics. *Sleep*. 1992; 15(3):212–216.

Toyoda, H, Tanaka, S, Miyagawa, T, Honda, Y, Tokunaga, K, Honda, M. Anti-Tribbles homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep*. 2010; 33(7):875–878.

Vignatelli, L, D'Alessandro, R, Mosconi, P, Ferini-Strambi, L, Guidolin, L, De Vincentiis, A, Plazzi, G. GINSEN (Gruppo Italiano Narcolessia-Studio Epidemiologico Nazionale). Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep Med*. 2004; 5(5):467–475.

Zeman, A, Britton, T, Neil Douglas, D, Hansen, A, Hicks, J, Robin, H. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *BMJ*. 2004; 329(7468):724–728.

Zeman, A, Douglas, N, Aylward, R. Narcolepsy mistaken for epilepsy. *BMJ*. 2001; 322(7280):216–218.

CAPÍTULO 51

Sono e Demências

Geraldo Rizzo, Leonardo Ierardi Goulart e Daniela Vianna Pachito

É importante enfatizar que a maioria dos artigos publicados sobre distúrbios de sono em demência envolve pacientes clinicamente diagnosticados com doença de Alzheimer (DA). Entretanto, a minoria dos pacientes com diagnóstico de DA apresenta outros tipos de demência quando examinados *post mortem*. Portanto, os leitores devem ter em mente que esses estudos muito provavelmente incluíram casos de doenças que não DA, sendo os achados não específicos para DA. Apesar dessas inconsistências, há dados e experiência clínica suficientes para desenvolverem-se estratégias para o manejo de problemas clínicos comuns e frequentemente desafiadores na população com demência.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As demências, independentemente de sua etiologia, cursam com transtornos do sono de maneira frequente. A abordagem correta destes transtornos apresenta extrema relevância, pelo comprometimento da qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores e por representar um fator crucial para a institucionalização do paciente.

O paciente com demência pode apresentar vários sintomas relacionados com o sono, que podem dever-se a transtornos primários do sono, efeito colateral de medicamentos e neurodegeneração, responsável pela lesão de estruturas neuronais importantes na regulação do sono. Podemos abordar os distúrbios de sono em demência baseando-nos em quatro sintomas primários: insônia, sonolência excessiva, atividade motora anormal durante o sono e alterações comportamentais no período noturno, incluindo alucinações.

Insônia

O prejuízo cognitivo e a dificuldade de linguagem dos pacientes dificultam uma abordagem diagnóstica específica para a insônia, sendo desconhecida a real prevalência da insônia nessa população. Entretanto, um estudo recente demonstrou que a alta prevalência de queixas de insônia por parte de pacientes com quadros demenciais não difere da população de idosos sem transtornos cognitivos e se reduz sensivelmente com a progressão da demência e deterioração da capacidade cognitiva.

É importante ressaltar que a insônia nessa população pode ser secundária a outros transtornos, como síndrome das pernas inquietas, alterações do ritmo circadiano, transtornos respiratórios do sono (apneia do sono central ou obstrutiva), transtornos do humor e uso de medicações específicas para o tratamento da síndrome demencial.

Sonolência diurna excessiva

A prevalência de sonolência diurna excessiva é maior em idosos com síndromes demenciais,

alcançando 44% deles quando em comparação com idosos com funções cognitivas preservadas. Estudos avaliando objetivamente a sonolência diurna por meio do Teste das Latências Múltiplas do Sono sugerem a associação de alguns tipos de demência (frontotemporal e demência com corpúsculos de Lewy) a sonolência diurna primária, ou seja, não associada a outros distúrbios do sono.

Atividade motora excessiva durante o sono

Uma das principais características comportamentais do estado do sono é a drástica redução da atividade motora, observada durante o sono não REM e especialmente durante o sono REM, quando ocorre atonia muscular fisiológica. Alguns estados patológicos, com aumento da atividade motora durante o sono, têm prevalência especificamente elevada em doenças cerebrais degenerativas. Essa elevada atividade motora pode fragmentar o sono de uma maneira perceptível ou não pelo paciente. Nesse contexto, merecem destaque o transtorno comportamental do sono REM (TCSREM), o transtorno de movimentos periódicos de membros inferiores e o bruxismo. O reconhecimento do TCSREM auxilia no diagnóstico etiológico das demências por sua alta prevalência nas sinucleinopatias, levando praticamente à exclusão do diagnóstico de demência de tipo Alzheimer.

Alterações comportamentais ou alucinações no período noturno

Ao longo da progressão do quadro demencial, pode ocorrer um agravamento das funções cognitivas, especificamente no período vespertino, com delírio, confusão mental, alteração da concentração e agitação psicomotora. A síndrome do pôr do sol (*sundowning syndrome*) é um dos problemas difíceis de tratar. As alucinações, bem como a distorção da percepção do conteúdo dos sonhos, são especialmente frequentes nas sinucleinopatias. Outras causas de delírio e alucinações, como quadros infecciosos, dor, uso de medicações, entre outras, devem ser pesquisadas.

BASES BIOLÓGICAS

O sono pode ser considerado um estado fisiológico complexo, influenciado por muitos fatores intrínsecos e extrínsecos, envolvendo processos ativos de interação entre diversas estruturas cerebrais. A localização das estruturas responsáveis pela promoção do sono remonta aos estudos pioneiros de Von Economo, que ressaltava o envolvimento hipotalâmico como responsável pelos sintomas de sonolência excessiva e insônia observados em pacientes com encefalite letárgica.

Recentes estudos têm identificado as regiões promotoras de vigília, como o prosencéfalo basal, hipotálamo posterior e lateral e núcleos do tegmento e da ponte, enquanto a área pré-óptica localizada na região anterior do hipotálamo está envolvida na geração do sono.

A regulação do sono e da vigília depende da ação de neurotransmissores e neuromoduladores. Acetilcolina, monoaminas, glutamato e hipocretina apresentam ação promotora da vigília, tendo o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a adenosina importante papel na promoção do sono.

O ciclo sono/vigília é regulado pelo ritmo circadiano, originado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, sendo influenciado também por fatores ambientais.

Com o envelhecimento, ocorrem alterações nos mecanismos de regulação do sono, levando a alterações quantitativas e qualitativas. Tais alterações tornam-se ainda mais marcantes no contexto das demências, já que a degeneração das regiões envolvidas na regulação do sono ou de suas conexões pode determinar o aparecimento de sintomas relacionados com o sono.

A marcante relação entre o TCSREM e síndromes demenciais, sobretudo as sinucleinopatias (doença de Parkinson, demência por corpúsculos de Lewy, atrofia de múltiplos sistemas), fornece um exemplo importante. A alteração do controle motor durante sono REM, com perda da atonia fisiológica,

associa-se à lesão degenerativa de determinadas regiões.

Assim como ocorre na doença de Alzheimer, a degeneração na doença de Parkinson obedece a um determinado padrão temporoespacial progressivo, pelo menos em alguns casos. Nas fases iniciais da doença, ditas pré-clínicas ou precoces, ocorre aparecimento dos corpúsculos de Lewy em áreas hipotalâmicas laterais e nas regiões pré-ópticas, evoluindo para o acometimento dos núcleos da rafe, da formação reticular magnocelular e do núcleo *coeruleus* e pré-*coeruleus*, regiões responsáveis pela atonia muscular durante o sono REM. Posteriormente, ocorre comprometimento da substância *nigra*, amígdala e outras áreas límbicas, núcleo basal de Meynert, até a progressão para o córtex. Essa progressão justifica, em alguns pacientes, o aparecimento do TCSREM anos antes do surgimento dos sinais motores. O comprometimento hipotalâmico justifica ainda sintomas de sonolência excessiva ou mesmo o surgimento de alterações tipicamente encontradas em pacientes com narcolepsia, como, por exemplo, o início do sono REM ou a presença de alucinações hipnagógicas. De fato, como na narcolepsia, ocorre perda importante dos neurônios hipocretinérgicos localizados no hipotálamo lateral, detectada em estágios precoces, porém com redução progressiva ao longo da evolução da doença.

Na atrofia de múltiplos sistemas, o TCSREM é extremamente frequente, com prevalência entre 90% e 100%. O transtorno do sono usualmente antecede os demais sintomas, tendo sido atribuído à perda de neurônios colinérgicos mesopontinos e de neurônios do locus *coeruleus*. Adicionalmente, o comprometimento dos centros respiratórios bulbares está associado à presença de distúrbios respiratórios do sono, como apneia central, comum nestes pacientes.

Na DA, considerada uma taupatia, ocorrem lesões características (placas neuríticas e novos neurofibrilares) no córtex cerebral, no sistema límbico e em múltiplos núcleos. O acometimento precoce do núcleo basal de Meynert, locus *coeruleus*, núcleos da rafe, núcleos tegmentares pontinos justifica o aparecimento de sintomas como a insônia e a sonolência diurna excessiva.

Um dos sintomas relacionados com o sono mais marcantes na DA, a distorção do ciclo sono-vigília, pode ser atribuído à ausência da expressão rítmica fisiológica de genes relacionados com o relógio biológico (CLOCK genes). Entretanto o RNA mensageiro (RNAm) do hCry1, um dos CLOCK genes, encontra-se aumentado na DA. Uma das possíveis explicações seria a deafferentação da glândula pineal causada pelo processo neurodegenerativo envolvendo a região do núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Além destes fatores, a redução da secreção noturna e o aumento da secreção diurna de melatonina encontrados em pacientes com doença de Alzheimer exercem um papel importante na fisiopatologia do distúrbio do ritmo circadiano. Os níveis de melatonina no líquido cefalorraquidiano diminuem com a progressão da doença, sendo essa redução detectada muito precocemente, em estágios pré-clínicos, ou seja, sem comprometimento cognitivo. Uma possível causa para a redução precoce seria a maior degradação da serotonina, precursora da melatonina, causada pela atividade excessiva da monoamino oxidase A (MAO), fenômeno encontrado em várias áreas do sistema nervoso central (SNC) de pacientes com DA. Além disso, já foi extensamente estudado o papel sincronizador circadiano da luminosidade em pacientes com demências. Vários trabalhos revelam a menor exposição à luz nessa população, à custa do contexto social (institucionalização, despreparo do cuidador) ou da condição clínica dos pacientes. A maior prevalência de degeneração da mácula e do nervo óptico nessa população reduz a aferência dos estímulos luminosos ao núcleo supraquiasmático.

A relação entre síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), estado cognitivo e demência é complexa e não completamente compreendida. Embora pareça haver uma associação entre SAOS e demência, há dados conflitantes na relação causal entre elas. Um estudo antigo mostrou que os distúrbios respiratórios do sono, incluindo a SAOS, são mais comuns em pacientes com Alzheimer, quando em comparação com idosos sem alteração cognitiva. A gravidade do quadro demencial correlaciona-se com a gravidade do distúrbio respiratório. Essa maior prevalência de apneia do sono pode ser resultado da degeneração neuronal no centro respiratório localizado no tronco encefálico, ou

pela associação entre SAOS e presença da apolipoproteína E épsilon 4 (APOE4). Em indivíduos com menos de 65 anos, a presença do alelo APOE4 aumenta significativamente o risco de SAOS.

Pacientes com paralisia supranuclear progressiva cursam com importantes sintomas relacionados com o sono. A insônia e a sonolência diurna excessiva são as alterações mais frequentes, sendo usualmente mais marcantes do que nos casos de doença de Parkinson e de Alzheimer, podendo a perda neuronal e a gliose em regiões do tronco encefálico e a deficiência dopaminérgica nigroestriatal serem responsáveis.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Como vimos anteriormente, os transtornos do sono em pacientes com demências pertencem a uma das quatro categorias de sintomas citados: insônia, sonolência excessiva, atividade motora excessiva e alterações comportamentais/alucinações. Para cada uma dessas manifestações podem-se considerar as seguintes causas potenciais: doença neurológica de base ou seu tratamento, transtorno primário do sono, efeito medicamentoso, transtorno do humor (depressão), alteração do ritmo circadiano. Frequentemente, mais de um desses sintomas, associados a uma ou várias etiologias prováveis, pode-se somar no mesmo paciente, demandando, para o estabelecimento de hipóteses diagnósticas razoáveis, uma anamnese detalhada. Durante a anamnese, que representa o principal instrumento diagnóstico, sugere-se registrar detalhadamente os horários de eventos importantes para o entendimento do ciclo sono-vigília ([Tabela 51.1](#)). Esse registro deve ser preenchido diariamente pelo cuidador e ser analisado pelo médico considerando concomitantemente os horários das medicações, intervenções terapêuticas (fisioterapia, fonoterapia, terapia ocupacional) e dietas.

Tabela 51.1

Informações importantes para o estabelecimento do ciclo sono-vigília do paciente em forma de diário

Dia	Dia Acordou	Saiu da cama	Sonolência	Sonecas diurnas	Foi para a cama	Dormiu	Despertares noturnos	Observações (agitação etc.)

Insônia

Consideramos insônia a dificuldade para iniciar o sono, a presença de despertares frequentes, o despertar matinal precoce e/ou a sensação de sono não reparador. Causas potenciais de queixa de insônia nessa população estão listadas na [Tabela 51.2](#).

Tabela 51.2

Potenciais causas de insônia associada às demências

Patologia	Características	Diagnóstico	Condições associadas
Medicamentos	Donepezila, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, antidepressivos (ISRS, bupropiona)	Clínico	Doença de base
Dor	Queixa objetiva, sinais somáticos, relacionada a baixa capacidade funcional/mobilidade	Clínico	Comorbidades
Depressão	Semelhante ao indivíduo sem demência	Clínico	Demência, uso de antidepressivos
Transtorno do ritmo circadiano	Avanço de fase do sono, sono polifásico, sonolência diurna	Clínico	Doença oftalmológica, institucionalização, redução do estímulo social/exposição à luz
Síndrome das pernas inquietas	Desconforto nos membros iniciando-se à noite, melhora com movimentação	Clínico	Deficiência de ferro, uremia, medicamentos
Transtornos respiratórios do sono	Ronco, engasgos, sono fragmentado, sonolência diurna excessiva	Polissonografia	Doença cardiovascular, piora cognitiva desproporcional, obesidade
Transtorno dos movimentos periódicos durante o sono	Movimentos periódicos dos membros inferiores, geralmente de "tríplice flexão"	Polissonografia	SPI, deficiência de ferro, medicamentos, apneia

ISRS: inibidor seletivo da recaptação da serotonina; SPI: síndrome das pernas inquietas.

A abordagem da síndrome das pernas inquietas (SPI) em pacientes com transtorno cognitivo é especialmente difícil, já que o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos relatados pelo paciente. Assim, foram desenvolvidos, para esta população, critérios especiais que valorizam aspectos comportamentais (Tabela 51.3). A abordagem da SPI requer avaliação do metabolismo do ferro, da função renal e supressão de cafeína, álcool, antidepressivos tricíclicos, carbonato de lítio e neurolépticos, que podem atuar como fatores desencadeantes.

Tabela 51.3

Critérios essenciais para o diagnóstico de provável SPI em pacientes com comprometimento cognitivo. Necessária a presença dos cinco requisitos

1	Sinais de desconforto nos membros como bater/esfregar as pernas ou grunhir segurando os membros inferiores
2	Excesso de atividade motora/inquietação nos membros inferiores semelhante a passos, chutes, bater as pernas no colchão, movimentos repetitivos, incapacidade de permanecer parado
3	Os sinais de desconforto nas pernas ocorrem ou pioram exclusivamente durante os períodos de repouso ou inatividade
4	Os sinais de desconforto são reduzidos por atividade motora
5	Os critérios 1 e 2 ocorrem apenas ao anoitecer ou durante a noite ou são piores nesses períodos quando comparados com ocorrências diurnas

SPI: síndrome das pernas inquietas.

(adaptado de Allen, 2003)

O tratamento de escolha são os agonistas dopaminérgicos de tipo D3, como o pramipexol e o ropinirol.

Os medicamentos que mais frequentemente causam insônia em pacientes com déficits cognitivos são: anticolinesterásicos (donepezila, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina), memantina (raramente) e alguns antidepressivos como fluoxetina, sertralina e bupropiona. Além desses, o haloperidol, a fluvoxamina e os betabloqueadores podem inibir a secreção de melatonina, levando a insônia ou transtornos do ritmo circadiano. A mudança de horário, transferindo a posologia noturna para a manhã ou antecipando o horário de administração, pode ser suficiente para resolver a insônia desencadeada pelos anticolinesterásicos. No caso dos antidepressivos, existe ainda a opção da troca do fármaco.

As síndromes dolorosas constituem outro importante fator agravante ou desencadeante de insônia

nos pacientes demenciados. A redução da mobilidade e as comorbidades clínicas são fatores de predisposição para a dor. O tratamento precoce da dor ameniza as queixas relacionadas com o sono.

Entre os transtornos psiquiátricos associados às demências, o mais comum é a depressão. Nesses casos, a insônia pode ser tanto uma manifestação da depressão (geralmente insônia terminal ou de manutenção), quanto desencadeada ou agravada pelo tratamento com antidepressivos (inibidor seletivo da recaptação da serotonina [ISRS], bupropiona, entre outros).

A alteração circadiana é comum em pacientes com demência. Pelo menos três transtornos circadianos têm elevada prevalência nesta população: ritmo irregular (aperiódico), livre curso e atraso de fase do sono. Deve-se suspeitar de transtorno circadiano diante de insônia acompanhada de sonolência ou alteração dos horários de sono. As modalidades terapêuticas preconizadas são a fototerapia e a suplementação com melatonina exógena ou agonistas melatoninérgicos. Não existem protocolos de fototerapia bem definidos, devendo ser seguidos os princípios básicos da fototerapia. Os estudos sobre os efeitos da fototerapia para transtornos do sono associados às demências são ainda incipientes e inconclusivos, porém existem evidências de que a fototerapia pela manhã (entre 2 a 4 horas), com luminosidade de 2.500 a 10.000 lux, pode ser eficaz na consolidação do sono noturno e também em avançar a fase de sono. Alguns estudos endossam o uso da melatonina exógena em doses de 0,5 a 10 mg, tendo sido observado que maiores doses têm melhor efeito indutor do sono (agindo predominantemente nos receptores MT1), enquanto doses mais baixas proporcionam uma sincronização melhor do ritmo circadiano (ação principalmente em receptores MT2). A eficácia da melatonina exógena está relacionada com a baixa capacidade de produção desse hormônio. Apesar de existirem evidências científicas controversas, o uso de fototerapia e melatonina é encorajado pela reduzida incidência de complicações ou efeitos indesejados relacionados ao tratamento. Os agonistas melatoninérgicos agomelatina e ramelteon não foram avaliados especificamente na população em questão, porém a agomelatina, disponível no mercado brasileiro na apresentação de 25 mg, é eficaz como cronobiótico (sincronizador do ritmo circadiano), indutor leve do sono, tendo ainda efeito antidepressivo por modulação serotoninérgica e possível potencialização da neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica.

Outros transtornos do sono, como os movimentos periódicos dos membros durante o sono e os transtornos respiratórios do sono, podem cursar com fragmentação do sono e insônia. Diante da suspeita clínica dessas condições, uma avaliação polissonográfica está indicada.

A insônia isolada, descartadas ou controladas possíveis patologias desencadeantes ou agravantes, deve ser tratada com medidas farmacológicas e não farmacológicas. Dada a dificuldade de intervenção cognitivo-comportamental nesses pacientes, o tratamento não farmacológico deve estar focado em modificações na rotina e no ambiente, visando ao reforço de estímulos para sono e vigília nos respectivos tempo e espaço mais adequados ([Tabela 51.4](#)).

Tabela 51.4

Higiene do sono adaptada para pacientes com comprometimento cognitivo e possíveis comorbidades clínicas

Manter condições físicas adequadas para o sono no ambiente reservado para esse fim: escuro, silencioso, limpo, organizado
Não deixar o paciente acordado no ambiente reservado para o sono
Poltrona com exposição à luz solar/luminosidade durante o dia
Evitar, na medida do possível, alimentação e outros procedimentos no ambiente do sono
Estímulos para a vigília (físicos, sonoros) pela manhã/durante o dia
Coordenar horários de medicações com efeito sobre sono e vigília
Evitar aporte calórico excessivo no período da noite

Evitar excesso de líquidos após o final da tarde
Aquecimento, quando necessário, de extremidades durante a noite
Redução do aporte calórico à noite

A programação do tratamento farmacológico deve levar em conta a doença de base, que ocasiona baixa capacidade cognitiva e reserva funcional. Assim, devem-se priorizar antidepressivos, antipsicóticos atípicos, indutores do sono não benzodiazepínicos em detrimento dos benzodiazepínicos (Tabela 51.5). Além da vasta literatura sobre o assunto, a experiência clínica dos autores desencoraja o uso dos benzodiazepínicos devido à elevada prevalência de quedas, ao estado confusional agudo, à piora cognitiva, entre outras complicações dessa classe de medicamentos. A melatonina e a valeriana devem ser destacadas como possíveis agentes terapêuticos. A melatonina mostrou-se eficaz, sem levar ao aumento da incidência de efeitos adversos, quando em comparação com placebo nos estudos já realizados. A valeriana é comprovadamente eficaz na melhora subjetiva da insônia, porém ainda não existem estudos específicos em pacientes com demência. Não se tem conhecimento de estudos sobre piora cognitiva ou risco de quedas associados ao uso de valeriana nessa população.

Tabela 51.5

Tratamento farmacológico da insônia

Medicamento	Dose (mg/dia)	Efeitos adversos potenciais
Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina)	10–75	Efeitos anticolinérgicos, hipotensão ortostática
Trazodona	25–75	Hipotensão ortostática, sonolência diurna
Antipsicóticos atípicos Clozapina Risperidona	25–100 1–6	Sedação, agranulocitose, náuseas, hipotensão ortostática
Valeriana	200–600	Raros: epigastria, diarreia, náuseas, cefaleia, tonteira
Melatonina	2–10	Raros: sonolência, hipotermia, fadiga, hiperprolactinemia, disfunção erétil, redução da libido
Agomelatina	25–50	Raros: fadiga, diarreia, boca seca, depressão
Benzodiazepínicos	Variável	Sedação, confusão mental, agitação psicomotora, amnésia, depressão respiratória, quedas, dependência, hipotonia muscular
Não benzodiazepínicos Zolpidem Zopiclone	5–10 3,75–7,5	Sonolência, ansiedade, depressão, cefaleia, vertigem, tonteira, ataxia, fadiga, dispepsia, <i>rash</i> cutâneo, dependência

Sonolência excessiva

A polissonografia está indicada para afastar os transtornos respiratórios do sono (apneia central e SAOS) e o transtorno de movimentos periódicos de membros. Existem descrições de quadros de *delirium* e até de demência revertidos após tratamento adequado do transtorno respiratório do sono com CPAP. A adesão ao tratamento com pressão positiva nas vias aéreas tem sido comprovada em estudos recentes envolvendo populações com demência. Em casos de difícil adaptação podem ser associadas técnicas comportamentais e intervenção medicamentosa. Os benefícios envolvem ainda os cuidadores desses pacientes. As apneias centrais, embora mais raras, devem ser abordadas da mesma forma que na população geral.

Os movimentos periódicos dos membros durante o sono podem estar associados a fragmentação do sono e consequente sonolência diurna. Diante desta possibilidade, teste terapêutico com agonistas dopaminérgicos pode ser realizado.

Assim como ocorre no contexto da insônia, as alterações do ritmo circadiano, a depressão, o uso de medicamentos e a própria doença de base também podem levar à sonolência diurna excessiva.

Em alguns pacientes com demência frontotemporal e demência com corpos de Lewy, tem sido descrito um perfil semelhante ao da narcolepsia, com redução das latências do sono e presença de início do sono no modo REM durante o teste das latências múltiplas do sono. Tais quadros de sonolência respondem bem aos psicoestimulantes. Assim, aos casos em que a sonolência não seja justificada pelas condições passíveis de tratamento específico, indica-se o tratamento sintomático com psicoestimulantes, como o metilfenidato em baixas doses ou a modafinila a partir de 100 mg/dia, sendo que a modafinila oferece menor potencial de risco cardiovascular. Deve-se ressaltar que o uso de psicoestimulante nesses casos pode estar relacionado com a redução do risco de quedas.

Atividade motora excessiva durante o sono

O TCSREM está frequentemente associado às doenças neurodegenerativas, particularmente no caso das sinucleionopatias. Cerca de 90% dos pacientes com atrofia de múltiplos sistemas e 30% dos casos de doença de Parkinson apresentam TCSREM. Em geral, os sintomas melhoram com a progressão da doença de base. O TCREM deve ser diferenciado de outras parassonias, como terror noturno, sonambulismo e despertar confusional. Embora possa haver sobreposição de parassonias, o TCSREM se destaca pela presença de intensa, abrupta e violenta atividade motora, ocorrendo geralmente na segunda metade da noite. Os movimentos apresentados seguem o contexto onírico. Danos físicos não são raros e a duração dos episódios, em geral, é menor do que quadros de *delirium* ou *sundowning*. A polissonografia deve ser realizada preferencialmente com monitoração por vídeo e eletroencefalográfica, para afastar a possibilidade de epilepsia. O tratamento deve envolver medidas ambientais e farmacológicas (Tabela 51.6).

Tabela 51.6
Tratamento TCREM

Não farmacológico	Farmacológico
Colchões no chão ao redor do leito	Clonazepam 0,25–1 mg/noite
Grades acolchoadas no leito	Melatonina 2,5–12 mg/noite
Remoção da mobília do quarto	Zolpiclone 3,75–7,5 mg/noite
Companheiro(a) dormindo em quarto separado	Quetiapina
	Levodopa e agonistas dopaminérgicos

TCREM: transtorno comportamental do sono REM.

O TCSREM pode ser desencadeado por antidepressivos como a mirtazapina e a venlafaxina ou por anticolinesterásicos.

Alterações comportamentais ou alucinações no período noturno

Com a evolução do processo degenerativo, os pacientes apresentam comprometimento do juízo crítico da realidade. Além disso, disfunções visuoespaciais e perda da capacidade de discernir inequivocamente conteúdos oníricos da consciência desencadeiam alucinações noturnas e comportamentos anormais. Assim, os pacientes podem apresentar alucinações, revelando manifestações físicas (luta, manipulações etc.) ou emocionais (medo, tristeza, euforia) associadas. Essas manifestações são mais comuns nas sinucleinopatias.

É importante checar a presença de fatores clínicos desencadeantes (infecções, desidratação,

alteração metabólica, dor, incontinência). Entre os medicamentos passíveis de causarem agitação noturna figuram a levodopa, os agonistas dopaminérgicos, as quinolonas e os anticolinesterásicos. Outra causa de alteração comportamental frequente nessa população está relacionada com uma possível disfunção circadiana conhecida como *sundowning* e envolve um estado confusional associado a hiperatividade, ilusões, alucinações, insônia, raiva e ansiedade que ocorrem no final da tarde.

Muitas vezes, a identificação e a resolução de um fator desencadeante é suficiente para o controle da agitação. A abordagem medicamentosa, quando necessária, deve ser feita com neurolépticos atípicos (quetiapina e olanzapina), anticonvulsivantes (gabapentina, lamotrigina, ácido valproico, oxcarbazepina) e inibidores da acetilcolinesterase, que podem tanto melhorar quanto serem responsáveis pelo quadro de agitação. Nesse último caso, a redução da dose ou a retirada da posologia noturna pode ser suficiente. Além disso, existem estudos que revelam a eficácia de sincronizadores circadianos como a luz e a melatonina, principalmente nos casos de flutuação circadiana da agitação. A fototerapia pode ser empregada pela manhã ou ao anoitecer, e a melatonina deve ser administrada 1-2 horas antes de ir para o leito na dose de 1 a 3 mg.

Exames complementares

Embora a polissonografia seja o exame preconizado para avaliação dos transtornos do sono associados às demências, sua realização se torna difícil pela condição do paciente. A actigrafia pode ser mais factível. Na interpretação do registro polissonográfico deve-se estar atento a alterações na estrutura do sono comuns às doenças cerebrais que cursam com demência, entre elas: aumento do tempo de vigília após o início do sono, redução do tempo total, da eficiência e da porcentagem do sono REM, redução da quantidade de movimentos oculares rápidos durante o sono REM e aumento da latência para o sono REM. Devido à dependência do sono REM da integridade de estruturas relacionadas com a neurotransmissão colinérgica e a deterioração de estruturas colinérgicas do prosencéfalo basal na DA, as alterações do sono REM são frequentemente encontradas e são proporcionais à progressão da doença. Assim, o uso de anticolinesterásicos nessa população parece alentecer a progressão de tais alterações da arquitetura do sono, como pode ser inferido a partir de estudo em que o uso da donepezila aumentou a quantidade de relatos de sonhos nos pacientes. Muitos pacientes apresentam, ainda, lentificação da atividade cerebral de base no eletroencefalograma (EEG). O aumento da porcentagem dos estágios 1 e 2 do sono, a redução da porcentagem de sono REM, SOL e latência REM e o aumento do tempo de vigília após o início do sono podem decorrer da senilidade *per se*.

REFERÊNCIAS

Allen, R, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Medicine*. 2003; 4:101–109.

Arnulf, I, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000; 55(2):281–288.

Ayalon, L, et al. Adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(2):176–180.

Benarroch, E, et al. Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol*. 2007; 113:75–80.

- Benarroch, E. Brainstem in multiple system atrophy: clinicalpathological correlations. *Cell Mol Neurobiol.* 2003; 23:519–526.
- Bhatt, M, Podder, N, Chokroverty, S. Sleep and neurodegenerative diseases. *Semin Neurol.* 2005; 25:39–51.
- Bliwise, DL, et al. Sleep and “sundowning” in nursing home patients with dementia. *Psychiatry Res.* 1993; 48(3):277–292.
- Bliwise, DL. Sleep disorders in Alzheimer’s disease and other dementias. *Clin Cornerstone.* 2004; 6(Suppl 1A):S16–S28.
- Bliwise, DL. Sleep in normal aging and dementia. *Sleep.* 1993; 16(1):40–81.
- Boeve, B, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology.* 2003; 61:40–45.
- Boeve, BF. Update on the diagnosis and management of sleep disturbances in dementia. *Sleep Medicine Clinics.* 2008; 3:347–360.
- Braak, H, et al. Stages in the development of Parkinson’s disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318:121–134.
- Cohen-Mansfield, J, Garfinkel, D, Lipson, S. Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with dementia – a preliminary study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2000; 31(1):65–76.
- Dagan, Y. Circadian rhythm sleep disorders (CRSD). *Sleep Med Rev.* 2002; 6:45–55.
- Dunn, NR, Pearce, GL, Shakir, SA. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. *J Psychopharmacol.* 2000; 14:406–408.
- Ebly, EM, Hogan, DB, Fung, TS. Potential adverse outcomes of psychotropic and narcotic drug use in Canadian seniors. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50:857–863.
- Frenette, E. Sleep behavior disorder. *Med Clin N Am.* 2010; 94:593–614.
- Hauw, JJ, et al. The neuropathology of sleep in human neurodegenerative diseases. *Rev Neurol (Paris).* 2008; 164(8–9):669–682.
- Hinton, DR, Blanks, JC, Miller, CA. Optic nerve degeneration in Alzheimer’s disease. *N Engl J Med.* 1986; 315:485–487.
- Hoch, CC, et al. Sleep-disordered breathing in normal and pathologic aging. *J Clin Psychiatry.* 1986; 47(10):499–503.
- Iranzo, A, Santamaria, J, Tolosa, E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev.* 2009; 13(6):385–401.
- Iranzo, A, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA

and PD. *Neurology*. 2005; 65:247–252.

Janssens, JP, et al. Sleep disordered breathing in the elderly. *Aging (Milano)*. 2000; 12(6):417–429.

Kim, S, Song, HH, Yoo, SJ. The effect of bright light on sleep and behavior in dementia: an analytic review. *Geriatr Nurs*. 2003; 24(4):239–243.

Kripke, DF. Chronic hypnotic use: deadly risks, doubtful benefit. *Sleep Med Rev*. 2000; 4:5–20.

Leger, D, Laudon, M, Zisapel, N. Nocturnal 6-Sulfatoxymelatonin Excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med*. 2004; 116:91–95.

McGaffigan, S, Bliwise, DL. The treatment of sundowning. a selective review of pharmacological and nonpharmacological studies. *Drugs Aging*. 1997; 10(1):10–17.

Merlino, G, et al. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study. *Sleep Medicine*. 2010; 11:372–377.

Mishima, K, et al. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(4):417–421.

Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 838-52.

Ohashy, Y, et al. Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:1646–1652.

Ohayon, MM, et al. Meta analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *SLEEP*. 2004; 27(7):1255–1273.

Pollak, CP, Perlick, D. Sleep problems and institutionalization of the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1991; 4:204–210.

Prinz, PN, et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc*. 1982; 30(2):86–93.

Punjabi, N, et al. Sleepdisordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:521–530.

San, L, Arranz, B. Agomelatine: anovel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *European Psychiatry*. 2008; 23:396–402.

Sateia, MJ, Kirby-Long, P, Taylor, JL. Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review. *Sleep Medicine Reviews*. 2008; 12:396–402.

Singer, C, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*. 2003; 26(7):893–901.

Sparks, D, Woeltz, V., Markesbery, W. Alterations in brain monoamine oxidase activity in aging, Alzheimer's disease and Pick's disease. *Arch Neurol*. 1991; 48:718–721.

Stahl, SM. Disorders of sleep and wakefulness and their treatment. In: Stahl SM, ed. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. New York: Cambridge University Press; 2008:815–863.

Swaab, D. Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders. *Int Rev Cytol*. 2004; 240:305–375.

Vitiello, MV, Bliwise, DL, Prinz, PN. Sleep in Alzheimer's disease and the sundown syndrome. *Neurology*. 1992; 42(7 Suppl 6):83–93. [discussion 93-4.].

Wu, YH, et al. Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the "master clock". *Faseb J*. 2006; 20(11):1874–1876.

Yuen, EJ, et al. Sedative-hypnotic use by the elderly: effects on hospital length of stay and costs. *J Ment Health Admin*. 1997; 24:90–97.

Zhou, J, et al. Early neuropathological Alzheimer's change in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res*. 2003; 35:125–130.

CAPÍTULO 52

Transtornos do Ritmo Sono–Vigília

John Araujo, Patrícia Vidal de Negreiros Nóbrega, Guilherme de Oliveira Bustamante e John Fontenele Araujo

Os transtornos de sono relacionados com a ritmicidade circadiana são importantes para a medicina de sono devido à sua alta prevalência. Além disso, é necessário levá-los em consideração no diagnóstico diferencial dos outros transtornos, principalmente a insônia. Atualmente, já se dispõe de um conjunto de estratégias terapêuticas definidas e com bons resultados para tratá-los. Já é sabido também que as desordens da ritmicidade circadiana constituem um problema grave para a saúde, razão que impulsionou a Organização Mundial de Saúde a classificar o trabalho em turno como um fator cancerígeno, em um nível semelhante ao do fumo. Este capítulo enfoca os principais avanços clínicos relacionados com os transtornos de sono relacionados com a ritmicidade circadiana.

FISIOLOGIA DA RITMICIDADE CIRCADIANA

A ritmicidade circadiana consiste em uma propriedade fundamental da vida, e a expressão dos ritmos circadianos ocorre em todos os processos comportamentais e fisiológicos, desde o nível de sistema até o molecular, bem como em diversas espécies, sejam animais, vegetais ou unicelulares.

Mas o que seriam esses ritmos circadianos? Ritmo circadiano (*circa*: aproximadamente; *diano*: 1 dia) é um ritmo biológico que exibe um período de 24 horas e que é gerado endogenamente. É produzido por um sistema que é autossustentado na ausência de pistas ambientais e pode ser sincronizado com o meio interno do organismo.

Tem sido sugerido que o sistema circadiano atua como um processo adaptativo por permitir aos organismos se anteciparem diante das mudanças ambientais externas que são cíclicas e recorrentes. Ou seja, o sistema circadiano é capaz de permitir ao organismo interpretar informações sobre a organização temporal de seus ambientes em sinais biológicos significativos que, por sua vez, organizam funções biológicas para preparar-se e responder às mudanças ambientais previsíveis. A habilidade do organismo de manter uma relação de fase estável dos ritmos biológicos com os ciclos ambientais é chamada de sincronização. E a pista ambiental primária com a qual os organismos sincronizam é o ciclo claro–escuro.

Entre os numerosos processos que são regulados pelo sistema circadiano destacam-se a divisão celular em cianobactérias, os níveis de melatonina em pássaros, a conidiação em *Neurospora*, os movimentos foliares em plantas e os ciclos de atividade/repouso em mamíferos e outras espécies.

O clássico, embora um tanto simplificado, modelo de sistema circadiano, ou sistema de temporização circadiana, é constituído por três componentes básicos distintos: as vias de entrada (incluindo aferências retinianas, para permitir a sincronização dos ritmos aos ciclos ambientais), o oscilador central ou marca-passo circadiano e as vias de saída que são responsáveis pelo controle dos efetores comportamentais e fisiológicos, conforme é mostrado na [Figura 52.1](#).

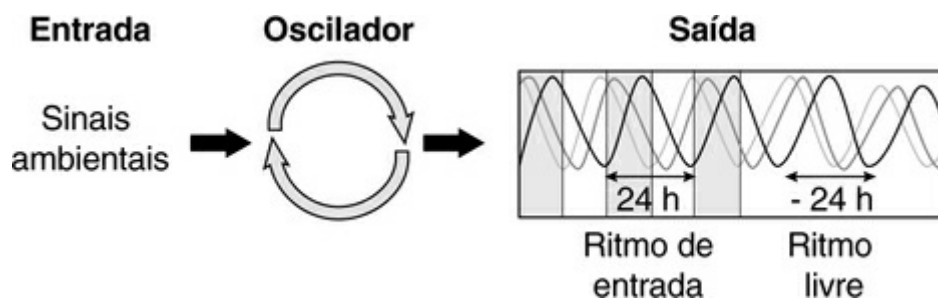


FIGURA 52.1 Diagrama esquematizando o sistema circadiano. (Adaptada de Yerushalmi e Green, 2009.)

Nesse modelo, o oscilador central é responsável pela geração dos ritmos endógenos de aproximadamente 24 horas, que, mesmo na ausência de pistas ambientais, são sustentados e mantidos pelo marca-passo central. O marca-passo circadiano funciona como um mecanismo de retroalimentação positivo/negativo. Esse oscilador central pode ser sincronizado e arrastado através de várias vias sensoriais por sinais ambientais cíclicos, como o ciclo claro–escuro ou de temperatura. Adicionalmente, ele regula através das vias de saída, sincronizando os mecanismos fisiológicos que mantêm o equilíbrio do meio interno.

Entretanto, o sistema circadiano real exibe uma configuração mais complexa e inclui osciladores circadianos periféricos que são ajustados pelo marca-passo principal através de uma interação e organização múltipla e hierárquica. A [Figura 52.2](#) mostra as principais vias neurais de entrada e saída do sistema circadiano.

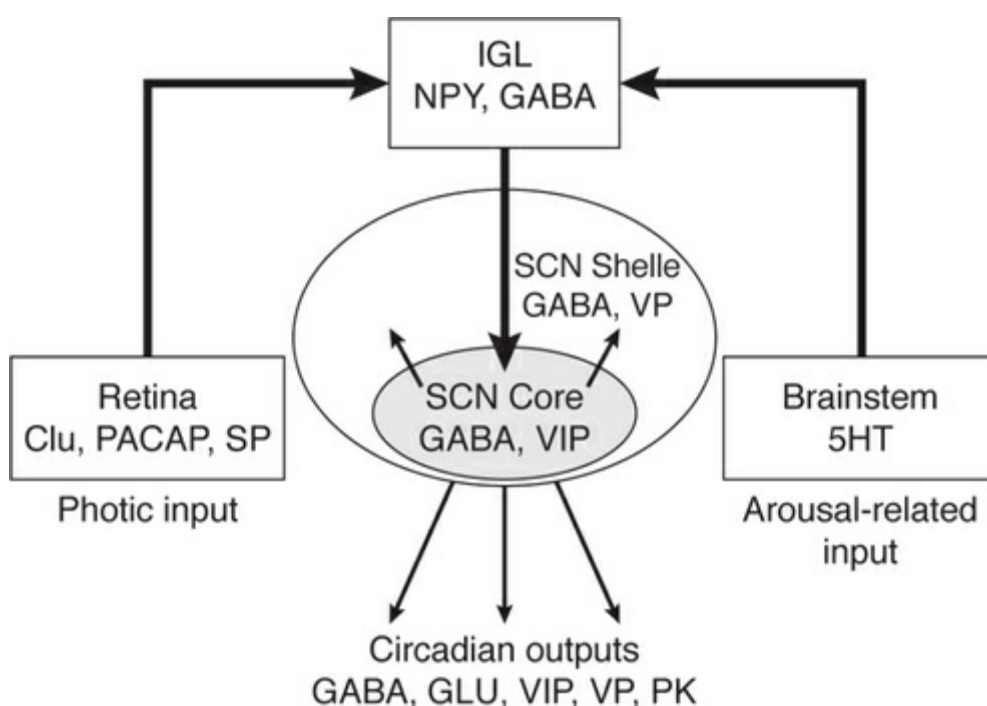


FIGURA 52.2 Modelo esquemático das estruturas e via do sistema circadiano. (Adaptada de Rosenwasser, 2009.)

Para o ser humano, o ciclo sono–vigília é principalmente sincronizado com o ciclo claro–escuro ou dia e noite gerado pela rotação da Terra. Nós somos seres diurnos, e mantemos uma relação estável da nossa fase de atividade com o dia e a fase de sono com a noite. Conforme a [Figura 52.3](#), em registro de 100 dias feito por um dos autores, podemos ver que a atividade está concentrada na fase do

dia, entre as 6 horas da manhã e a meia-noite, e a fase de sono entre de meia-noite até as 6 horas da manhã. Este é um exemplo em que o ciclo sono–vigília é regular, com um período de 24 horas, ou seja, circadiano, e que o voluntário apresenta uma duração de sono de aproximadamente seis horas. Notam-se na [Figura 52.3](#) alguns momentos em que o início do sono foi atrasado, mas sem consequência para o padrão geral da ritmicidade do ciclo sono–vigília. Trata-se de um típico registro que mostra o padrão do ciclo sono–vigília normal.

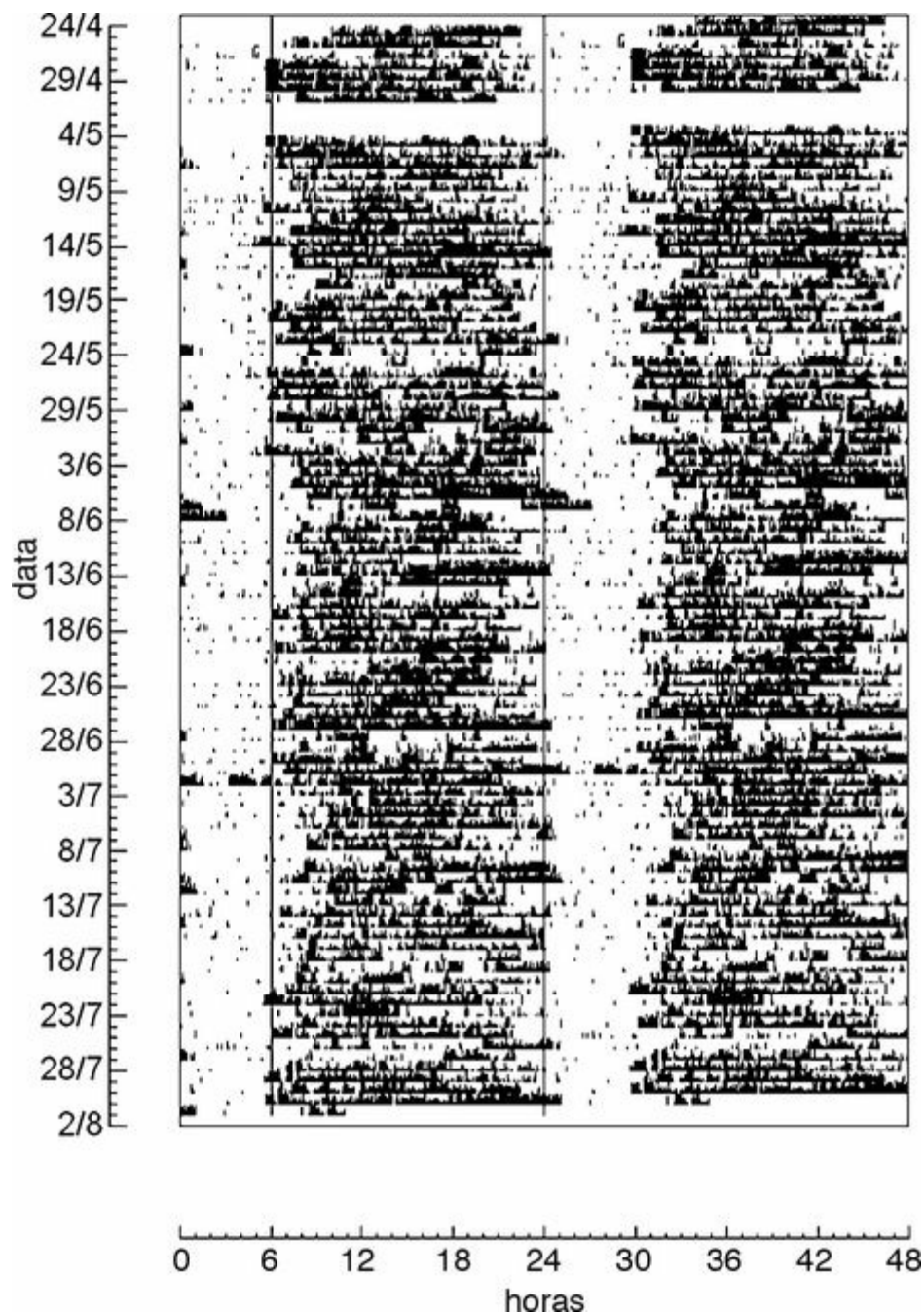


FIGURA 52.3 Registro do ciclo sono-vigília com a técnica de actigrafia. Este é um registro do próprio autor e mostrar claramente o padrão regular no início e fim do sono, com duração média de 6 horas e 24 minutos. Observamos que alguns episódios no início ou fim do sono foram atrasados, porém sem nenhuma consequência ao padrão do ciclo sono-vigília. (*Dados obtidos no Laboratório de Neurobiologia e Ritmicidade Biológica do Departamento de Fisiologia da UFRN.*)

TRANSTORNOS DE SONO RELACIONADOS COM A RITMICIDADE CIRCADIANA

Os transtornos de sono relacionados com a ritmicidade circadiana (DSRC) surgem de uma interrupção do sistema de temporização circadiano ou de uma dessincronização entre o relógio circadiano

endógeno e o ambiente físico e social de 24 horas externo, causando dificuldade de dormir e/ou sonolência excessiva, bem como prejuízos em áreas importantes de funcionamento e de qualidade de vida. A apresentação clínica atual desses transtornos depende de fatores fisiológicos, comportamentais e ambientais.

A descrição dos diferentes DSRC, que apresentamos a seguir, foi baseada nos critérios publicados na Classificação Internacional de Transtornos do Sono. Segundo esta classificação, para a definição dos DSRC:

- a. Existe um padrão persistente ou recorrente de distúrbio do sono que é devido primariamente às alterações do sistema de temporização circadiana ou de um desalinhamento entre o ritmo circadiano endógeno e os fatores exógenos que afetam o sincronismo ou a duração do sono.
- b. A perturbação do sono relacionado com a ritmicidade circadiana leva à insônia, à sonolência diurna excessiva, ou ambas.
- c. O transtorno de sono é associado ao comprometimento social, ocupacional, ou em outras áreas de funcionamento social.

TRANSTORNO DE SONO RELACIONADO COM MUDANÇAS DE FUSO HORÁRIO – JET LAG

O *jet lag* é um transtorno resultante de um desalinhamento temporário do ambiente externo em relação ao ritmo circadiano endógeno que ocorre após uma rápida viagem transmeridiana (cruzamento de fusos horários). Como o relógio circadiano não foi projetado para adaptar-se a modificações temporais e ambientais tão rápidas, isso provoca uma ressincronização lenta, estimando-se aproximadamente um dia para cada hora de mudança de fuso horário.

O *jet lag* caracteriza-se pelos sintomas de fadiga e sonolência diurnas, insônia noturna, variação de humor, dificuldade de concentração, mal-estar geral e problemas gastrointestinais. A intensidade e a duração dessas manifestações dependem de determinados fatores, como número de fusos horários cruzados, direção da viagem, habilidade de dormir durante a viagem, disponibilidade e intensidade de pistas temporais circadianas locais ao chegar e diferenças individuais na tolerância ao desalinhamento circadiano. Por exemplo, viagens para o leste produzem, comumente, sono curto e latência longa para o sono, ao passo que, para o oeste, sono curto e despertar cedo. A intensidade da insônia e do déficit de atenção apresentada pelo *jet lag* pode ainda ser aumentada por tempo prolongado em uma posição sentada desconfortável, qualidade do ar e pressão, estresse, privação de sono e ingestão excessiva de cafeína e álcool.

Os sintomas do *jet lag* são transitórios e vão sendo reduzidos à medida que o relógio circadiano do viajante vai restabelecendo a relação de fase normal com o tempo local. Porém, podem ocorrer manifestações prolongadas em casos de dessincronizações frequentes, incluindo déficits cognitivos, aumento do risco de câncer, infertilidade e cardiopatias.

Embora haja uma substancial variabilidade interindividual na intensidade dos sintomas do *jet lag*, todos os grupos de idade e de gênero são afetados. Os sintomas nos idosos podem ser mais pronunciados e a velocidade de ressincronização pode ser mais lenta quando comparados com adultos jovens. Uma pesquisa aponta que mulheres associadas a empresas aéreas, com viagens frequentes, apresentam desconforto durante o ciclo menstrual.

Exames complementares não são necessários para o diagnóstico, mas a polissonografia pode mostrar um número aumentado de despertares breves (*arousals*), um aumento da proporção do estágio 1 e uma diminuição discreta da eficiência do sono de não mais de 10% do basal nos dois ou três primeiros episódios de sono após a chegada. Geralmente a segunda metade do período de sono é

a mais perturbada, tanto em voos para o leste quanto para o oeste. A actigrafia pode demonstrar uma perturbação do padrão de sono-vigília e pode haver perda da ritmicidade circadiana demonstrada pela variação da temperatura corporal em 24 horas e pela medição de marcadores bioquímicos.

Os critérios diagnósticos para a síndrome de *jet lag* são:

A O paciente tem uma queixa primária de insônia ou sonolência excessiva.

B Existe um distúrbio do padrão circadiano de sono-vigília normal.

C Os sintomas se iniciam 1 a 2 dias após a viagem aérea com diferença de pelo menos dois fusos horários entre os locais de partida e chegada.

D Presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas:

a. Desempenho diurno prejudicado

b. Apetite ou função gastrointestinal alterados

c. Aumento da frequência de despertares noturnos para urinar

d. Mal-estar geral

E A PSG e o TLMS demonstram uma perda do padrão normal do ciclo sono-vigília.

F Nenhuma outra doença clínica ou mental pode ser responsável pelos sintomas.

G Os sintomas não preenchem critérios para nenhum outro distúrbio do sono que produza insônia ou sonolência excessiva (p. ex.: distúrbio do sono relacionado com a mudança de fuso horário).

Critérios Mínimos:

Critérios A + C

Graus de intensidade:

Leve: Insônia ou sonolência excessiva leves.

Moderada: Insônia ou sonolência excessiva moderadas.

Grave: Insônia ou sonolência excessiva graves.

Critérios de duração:

Aguda: Duração de 7 dias ou menos.

Subaguda: Duração de 7 dias a 3 meses. Os sintomas estão associados a mais de um episódio de mudança de fuso horário.

Crônica: Duração maior do que 3 meses. Os sintomas estão associados a vários episódios de mudança de fuso horário.

Conceitualmente, existem 3 diferentes estratégias de tratamento do *jet lag*: “ressincronização do relógio biológico” para um alinhamento mais favorável, através da programada exposição à luz e da administração de melatonina, estratégias estas que podem ser usadas para promover mudança de fase e ressincronização; agendamento do sono, que objetiva minimizar as consequências da dessincronização circadiana; e farmacoterapia para combater os sintomas gerados pelo dessincronização circadiana (medicamento estimulante para combater a sonolência diurna, e/ou medicamento hipnótico para combater a insônia).

Na exposição programada à luz, a exposição à luz diurna natural facilita a adaptação circadiana no tempo local. Entretanto, essa exposição natural varia conforme o horário da viagem, a estação do ano e a atividade do viajante. As fontes de luz artificial podem ser utilizadas para suplementar a luz diurna natural.

Para reduzir o sintomas do *jet lag* através da exposição à luz, pode-se lançar mão da combinação de exposição diurna de 3,5 horas de luz de mais de 3.000 lux e do turno agendado 1 hora mais cedo em cada dia, durante 3 dias, por exemplo, para reduzir os sintomas do *jet lag* em uma viagem para o leste. Além disso, deve-se dar a orientação de que em voos para o leste deve ser evitada exposição à luz no início da manhã, devendo-se aumentá-la apenas no final da tarde, enquanto voos para o oeste,

máxima exposição à luz de manhã cedo e, evitando-se luz no final do dia.

A melatonina pode ser aplicada com sucesso para aliviar os sintomas de *jet lag* com doses de 0,5 a 5 mg administradas próximo ao horário de dormir do local de destino por até 4 dias.

Quanto ao agendamento do sono, um dos mais simples caminhos de evitar o *jet lag* pode ser conseguido mantendo-se os horários habituais de sono–vigília após a chegada ao destino. Esse recurso parece ser particularmente apropriado para viagens de curta duração.

Com a farmacoterapia, o uso de 10 mg de zolpidem (medicamento hipnótico) nas primeiras três noites consecutivas após a chegada vem sendo útil na melhora do sono após a viagem, aliviando os sintomas de insônia.

Estratégias comportamentais para os viajantes, como vestir roupas folgadas, hidratar-se adequadamente, evitar álcool e bebidas que contenham cafeína ou comidas durante a viagem, também podem minimizar as manifestações do *jet lag*.

TRANSTORNOS DO SONO RELACIONADOS COM O TRABALHO EM TURNOS

Entre os trabalhadores de turno, os transtornos de sono relacionados com a ritmicidade circadiana são relatos comuns. Entretanto, não são todos que apresentam dificuldades de sono com gravidade suficiente para interferir no desempenho de trabalho e/ou no funcionamento social. Essas manifestações são mais comumente relatadas em associação a turnos à noite e de madrugada (antes das 6h).

O transtorno do trabalho em turnos é tipicamente caracterizado por queixas de sonolência excessiva ou insônia, decorrentes de horas de trabalho programadas para o período que seria o de sono habitual. Isto é, o sono e o trabalho estão em horários de oposição à propensão circadiana para dormir e estar em alerta, respectivamente. Os sintomas de insônia e sonolência excessiva podem persistir por vários dias após a última noite de trabalho ou nos dias de folga, mesmo depois da restauração do sono para os horários convencionais.

Os efeitos negativos usualmente encontrados são diminuição do tempo total de sono e qualidade de sono ruim, fadiga, redução do estado de alerta, déficits cognitivos, aumento de lesões corporais e de acidentes, problemas reprodutivos e riscos à saúde cardiovascular e gastrointestinal e câncer. Além disso, a maior parte do tempo de folga pode ser utilizada para a recuperação do sono, e essa alocação de tempo traz consequências sociais negativas.

A presença da sintomatologia do transtorno de trabalho em turnos pode ser justificada, uma vez que os trabalhadores de turno raramente apresentam seus ritmos circadianos endógenos sincronizados como o ciclo sono–vigília, provocando uma desordem temporal interna. Trabalhadores noturnos estão, portanto, em um estado constante de dessincronização circadiana, e ambos, sono e trabalho, estão em uma fase circadiana em conflito.

O sucesso de uma adaptação ao trabalho em turno será influenciado pelo número de turnos noturnos consecutivos e velocidade e direção da rotação do turno, tipo de agendamento de trabalho, preferência diurna, responsabilidades domésticas/familiares e idade do trabalhador.

A prevalência depende da prevalência do trabalho em turnos na população. Dependendo do país, 5% a 8% da população estão expostos ao trabalho noturno de forma regular ou irregular. Portanto, uma prevalência de 2% a 5% de transtornos do sono em trabalho em turnos parece ser uma estimativa razoável. Esses números não envolvem trabalhadores que despertam na madrugada, que podem constituir outro grupo de risco. A idade de início depende da idade em que os trabalhadores se expõem ao trabalho em turnos e não há relação conhecida em relação à distribuição por sexo.

O diagnóstico normalmente é feito pela história clínica e não há necessidade de exames como

polissonografia (PSG) com ou sem teste de latências múltiplas do sono (TLMS) ou dosagem de marcadores circadianos. A polissonografia pode ser útil se a desordem for grave ou se a etiologia do distúrbio estiver em questão. A actigrafia pode ser útil em demonstrar um padrão de perturbação do sono consistente com o transtorno de trabalho em turnos.

Os critérios diagnósticos para o transtorno de sono relacionado com o trabalho em turnos são:

A O paciente tem uma queixa primária de insônia ou sonolência excessiva.

B A queixa primária está associada temporalmente ao período de trabalho (normalmente trabalho noturno) que ocorre durante a fase habitual de sono.

C A PSG e o TLMS demonstram uma perda do padrão normal do ciclo sono-vigília.

D Nenhuma outra doença clínica ou mental pode ser responsável pelos sintomas.

E Os sintomas não preenchem critérios para nenhum outro distúrbio do sono que produza insônia ou sonolência excessiva (p. ex.: distúrbio do sono relacionado com a mudança de fuso horário).

Critérios mínimos:

Critérios A + B

Graus de intensidade:

Leve: Insônia ou sonolência excessiva leves; o déficit de sono geralmente é de 1 a 2 horas.

Moderada: Insônia ou sonolência excessiva moderadas. O déficit de sono é geralmente de 2 a 3 horas.

Grave: Insônia ou sonolência excessiva graves. O déficit de sono geralmente é maior do que 3 horas.

Critérios de duração:

Aguda: Duração de 7 dias ou menos

Subaguda: Duração de 7 dias a 3 meses

Crônica: Duração maior do que 3 meses

O tratamento para o transtorno de trabalho em turno pode ser baseado em seis opções:

1. Abordagens comportamentais, como boa higiene de sono, otimização do ambiente de sono. O cochilo, incluindo períodos de sono antes de iniciar o turno, aumenta o estado de alerta e de vigília, melhora o tempo de reação, reduz acidentes durante trabalho em turno à noite.
2. Exposição à luz durante turno noturno usando intensidades de 2.350 lux a 12.000 lux, administrada em vários horários. Tanto a terapia de exposição como a restrição à luz pela manhã vêm ratificando melhoras subjetivas no desempenho de tarefas durante o trabalho, no estado de alerta e no humor.
3. Administração de melatonina em doses de 1,8 a 3 mg antes do sono diurno após o trabalho em turno à noite, causando melhora na duração e qualidade de sono diurno, porém falha ao realçar o estado de alerta à noite.
4. Utilização de medicamentos hipnóticos para promover sono diurno em trabalhadores de turno à noite. Todavia, permanece indefinido o saldo de riscos e benefícios desta terapia.
5. Administração de estimulantes, como cafeína ou modafinil 200 mg ao iniciar o turno.
6. Tratamento de comorbidades de sono associadas também pode melhorar os sintomas.

Síndrome do Atraso da Fase de Sono

A síndrome do atraso da fase de sono (*delayed sleep phase disorder* – DSPD) caracteriza-se pelo tempo de sono habitual atrasado por 3 a 6 horas relativo aos desejados ou socialmente aceitáveis horários de sono-vigília.

Comumente, são reportadas dificuldades para dormir antes de 2h até 6h e, na ausência de

obrigações sociais, como nos finais de semana e férias, o despertar ocorre nos horários entre 10h e 13h, conforme mostra o esquema da [Figura 52.4](#). Quando os horários de sono–vigília socialmente impostos são seguidos, surgem os sintomas clássicos de insônia crônica e dificuldade para acordar pela manhã para a realização das obrigações trabalhistas, escolares ou sociais. Portanto, é geralmente aceito que a arquitetura do sono é essencialmente normal na DSPD quando os pacientes são permitidos a manter os horários de sono–vigília desejados.

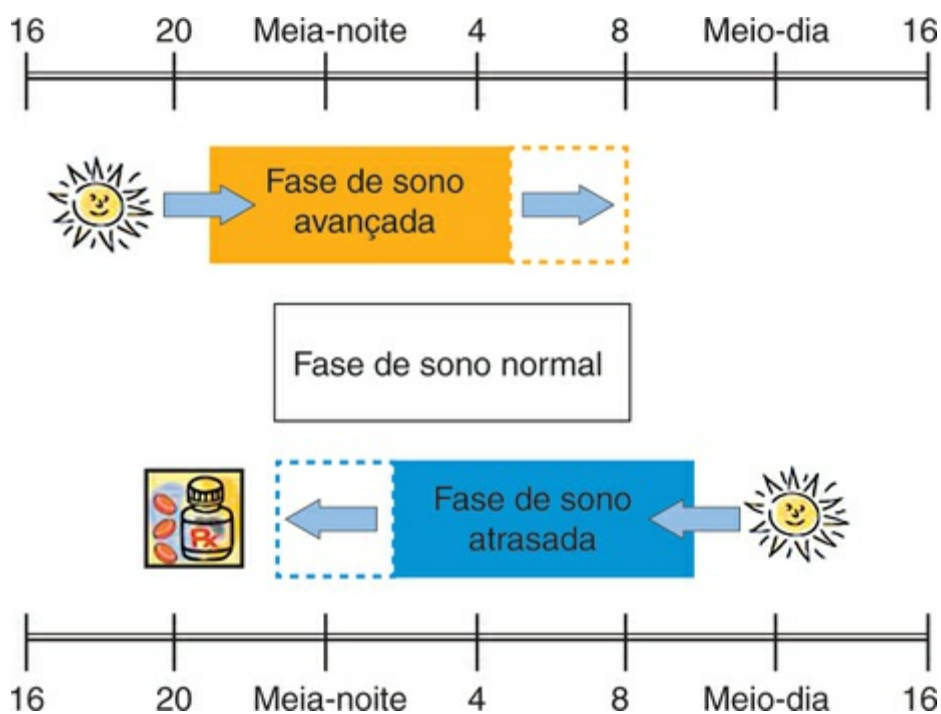


FIGURA 52.4 Modelo de respostas à luz conforme a fase do ritmo circadiano. (Adaptada de Barion e Zee, 2007.)

Apesar do pouco conhecimento do exato mecanismo fisiopatológico responsável pela DSPD, provavelmente é resultado de uma interação de múltiplos fatores genéticos, comportamentais e fisiológicos. Os fatores genéticos baseiam-se na evidência de que uma história familiar positiva está presente em aproximadamente 40% dos indivíduos com DSPD, e do polimorfismo dos genes da ritmicidade circadiana (*hPer3*, *arylalkylamine N-acetyltransferase*, *HLA* e *Clock*) em indivíduos com DSPD.

Os fatores comportamentais, como redução da exposição à luz durante o início da manhã e prolongada exposição à luz no final da tarde, podem contribuir com o padrão de atraso de fase.

A fisiopatologia da DSPD pode ser explicada pela interação anormal que ocorre nesse transtorno entre o ritmo circadiano e o processo homeostático que regula o sono e a vigília. Outra possível explicação seria uma alteração no arrastamento do relógio circadiano, por exemplo, os indivíduos com DSPD podem apresentar uma pequena porção de avanço incomum ou uma larga porção de atraso incomum da curva de fase-resposta (CFR) à luz.

A DSPD é particularmente comum em indivíduos jovens, embora mais estudos epidemiológicos sejam necessários. Pesquisas evidenciam prevalência variando de 0,13% para 0,17% em populações adultas e 7,3% em adolescentes. O pico do início desse distúrbio parece ocorrer na infância ou no começo da adolescência. As séries de casos na literatura relatam uma distribuição por sexo variando de 10/1 homem/mulher na adolescência, a 1/1 em séries com mistura de adolescentes e adultos. Não há padrão familiar conhecido.

Os critérios para diagnosticar a DSPD consistem:

- a. Existe um atraso de fase no período de sono em relação ao horário desejado de sono e o horário de acordar, como é evidenciado pela crônica ou recorrente queixa de inabilidade de dormir no horário convencional, associado à inabilidade de acordar nos horários desejados e aceitáveis socialmente.
- b. Quando é permitido escolher seus horários preferidos, os pacientes irão exibir uma duração e qualidade de sono normal para sua idade e mantendo o atraso, mas apresentando uma fase estável de arrastamento do padrão de sono-vigília de 24 horas.
- c. Diários de sono e actigrafia, durante pelo menos 7 dias, demonstram um atraso estável no período de sono habitual.
- d. O distúrbio de sono não é mais bem explicado por nenhum outro atual transtorno de sono, médico, neurológico e mental, uso de medicamento ou abuso de substância.

Somente o diário de sono ou a combinação deste com a actigrafia, por pelo menos 7 dias, são recomendados para confirmar o padrão de atraso de sono e de acordar. Ao passo que a PSG não é rotineiramente indicada para o diagnóstico da DSPD. Sua utilidade recai na exclusão de outros transtornos de sono.

Nas situações em que o diagnóstico está indefinido ou que se faz necessária uma determinação da fase circadiana mais acurada, a avaliação da sincronização de marcadores fisiológicos pode prover informações adicionais ao diagnóstico (*dim light melatonin* – DLMO).

Atualmente, as opções de tratamento da DSPD incluem cronoterapia, exposição à luz programada e administração de melatonina. Na cronoterapia, os horários de sono e despertar são progressivamente adiados por aproximadamente 3 horas a cada 2 dias, até que um cronograma final de sono e de despertar mais cedo seja alcançado e mantido. No entanto, a rigorosa demanda da cronoterapia, aliada a extensão do tratamento, tem limitado a sua aplicabilidade e a aceitação na prática clínica.

A exposição programada à luz compreende uma das mais comuns terapias utilizadas para a DSPD, uma vez que pode reajustar o sistema circadiano humano e os efeitos podem ser previstos pela CFR humana. Uma exposição à luz no início da manhã (porção avançada da CFR à luz) irá avançar a fase de ritmicidade circadiana, enquanto que a exposição à luz durante a tarde (porção atrasada da CFR à luz) causará uma fase atrasada.

A abordagem mais recomendada consiste em um amplo espectro de luz de 2.000 a 10.000 lux no início da manhã (6h às 8h) por cerca de 1 a 3 horas. Existem limitações a essa prática clínica, devido à necessidade de estruturação de atividades sociais e profissionais em torno do regime de luz.

E em relação à melatonina, a sua administração durante a tarde avança o ritmo circadiano, ao passo que pela manhã causa um atraso. Observa-se, portanto, que a CFR da melatonina é aproximadamente o inverso da CFR à luz.

A administração de melatonina, 0,3 a 3 mg, 6 às 7 horas antes do horário de dormir, tem demonstrado efetividade no tratamento da DSPD. Mas, inexistente uma abordagem padronizada de dosagem, duração e tempo de administração da melatonina neste tipo de distúrbio.

Síndrome do Avanço da Fase de Sono

A síndrome do avanço da fase do sono (*advanced sleep phase disorder* – ASPD) apresenta um período de sono habitual com duração e qualidade normais, porém com os horários de início de sono (18h às 21h) e de acordar (2h às 5h) várias horas mais cedo que o desejado e o convencional. É caracterizada por queixas de sonolência no final da tarde ou no início da noite, sono precoce e despertares espontâneos no início da manhã. O despertar precoce associado à queixa de transtorno de insônia terminal aliado à faixa etária da população com síndrome do avanço da fase do sono são achados clínicos que podem potencialmente induzir ao diagnóstico de despertar precoce comumente

presente no transtorno depressivo maior.

Os mecanismos fisiopatológicos da ASPD não são bem conhecidos. No entanto, pesquisas vêm demonstrando o importante papel dos fatores genéticos, através da identificação de vários casos familiares, da presença de uma variante autossômica dominante do ritmo circadiano e da evidência de uma mutação no gene *hPer2* nessas famílias. Os mecanismos propostos ainda incluem um incomum período circadiano endógeno curto (menor que 24 horas), ou uma alteração na interação do relógio circadiano com a regulação homeostática do sono.

Existem poucos casos de ASPD documentados na literatura. A prevalência tende a aumentar com a idade, sendo estimada em 1% na meia-idade e em idosos. Ambos os gêneros são igualmente afetados.

Na investigação da ASPD o diário de sono junto com a actigrafia tem validade e podem ajudar no diagnóstico e a polissonografia não é necessária, mas pode ter valor em pesquisas clínicas. Outros testes laboratoriais normalmente não têm valor diagnóstico na ASPD.

Os critérios diagnósticos para a síndrome de avanço de fase do sono são:

A O paciente tem uma queixa de incapacidade de se manter acordado até um horário desejado de dormir à noite e de permanecer dormindo até um horário desejado pela manhã.

B Existe um avanço do início do principal período de sono em relação ao horário de início do sono desejado.

C Os sintomas estão presentes há pelo menos 3 meses.

D Quando não se exige do paciente que durma em um horário desejado (mais tarde) o mesmo apresentará os seguintes achados:

a. Terá um período de sono de duração e qualidade adequados que se inicia antes do horário desejado.

b. Acordará espontaneamente antes do horário desejado.

c. Manterá um ciclo de sono-vigília de 24 horas regular.

E A PSG realizada num período de 24 a 36 horas demonstra um avanço no horário do principal período de sono.

F Os sintomas não preenchem critérios para nenhum outro distúrbio do sono que produza insônia ou sonolência excessiva

Critérios mínimos:

Critérios A + C + F

Graus de intensidade:

Leve: O paciente é normalmente incapaz, num período de 2 semanas, de permanecer acordado por pelo menos 2 horas antes do horário desejado de dormir. A desordem geralmente está associada a sintomas de insônia leve ou sonolência diurna excessiva leve.

Moderada: O paciente é normalmente incapaz, num período de 2 semanas, de permanecer acordado pelo menos por 3 horas antes do horário desejado de dormir. A desordem geralmente está associada a sintomas de insônia moderada ou sonolência diurna excessiva moderada

Grave: O paciente é normalmente incapaz, num período de 2 semanas, de permanecer acordado pelo menos por 4 horas antes do horário desejado de dormir. A desordem geralmente está associada a sintomas de insônia grave ou sonolência diurna excessiva grave.

Critérios de duração:

Aguda: Duração de 6 meses ou menos

Subaguda: Duração de mais de 6 meses e menos de 1 ano.

Crônica: Duração maior do que um ano.

Entre os tratamentos para a ASPD estão incluídos cronoterapia, exposição programada à luz e farmacoterapia. A cronoterapia avança progressivamente o período de sono por 2 horas todo dia, até que o tempo de sono desejado seja alcançado.

Geralmente o tratamento mais recomendado consiste na exposição à luz durante a noite, entre 19h e 21h. Apenas dois dias com esse protocolo de exposição à luz pode melhorar o sono e o desempenho diurno em idosos com insônia que ocorre de manhã logo cedo. Entretanto, o emprego desta abordagem como terapia para ASPD é controverso.

Para indivíduos com ASPD, a administração de melatonina no início da manhã atrasa a ritmicidade circadiana, porém a evidência de sua eficácia é fraca ou contraditória.

Síndrome do Ciclo Sono–Vigília em Livre-Curso

A síndrome do ciclo sono–vigília em livre curso (SCLC) caracteriza-se por flutuações diárias entre o sono e a vigília com período maior que 24 horas, causando um progressivo atraso nesses períodos, em decorrência ao ritmo circadiano endógeno não estar sincronizando como pistas ambientais, e o ritmo endógeno é ligeiramente superior a 24 horas.

A etiologia mais aceita para o SCLC em indivíduos cegos recai na redução ou ausência de fotorrecepção, que o incapacita de sincronizar o ciclo sono–vigília com o ciclo claro–escuro. Apesar da ausência de percepção visual de luz, o relógio circadiano de alguns indivíduos cegos pode responder à luz.

Os padrões de sono nesses pacientes podem ser bem variáveis. A tentativa de manter um horário de sono–vigília regular pode levar ao desenvolvimento de sintomas de insônia, de despertares no início da manhã e de sonolência excessiva que periodicamente variam de intensidade. Quando o ritmo circadiano endógeno não está em fase com o sono e o despertar convencionais, os pacientes irão relatar sintomas com impacto social, ocupacional ou em outras áreas de funcionamento. Ao contrário, quando o relógio endógeno encontra-se em fase com os horários de sono, o sono é usualmente normal. Pacientes com esse distúrbio ainda podem apresentar uma maior incidência de transtornos de personalidade e psiquiátricos.

Aproximadamente 50% da população total de cegos apresentam a SCLC e cerca de 70% referem transtornos de sono crônicos. Embora raro, esse transtorno de ritmo também pode ser encontrado em indivíduos não cegos. Não existe conhecimento acerca de diferenças entre os gêneros.

Poucas informações sobre estudos polissonográficos estão disponíveis. Estudos seriados feitos em horários fixos em vários dias consecutivos devem demonstrar latências de sono progressivamente maiores e diminuição progressiva da eficiência do sono, com arquitetura de sono normal nos estudos com eficiência de sono normal.

Um diário de sono com anotações cuidadosas por longos períodos de tempo é essencial para o diagnóstico. A SCLC deve ser diferenciada da DSPD e do padrão de ciclo sono–vigília irregular e o diagnóstico deve ser sempre suspeitado em pacientes cegos com queixas de insônia ou de sonolência excessiva.

Os critérios diagnósticos para a síndrome do ciclo de sono–vigília em livre curso são ([Figura 52.5](#)):

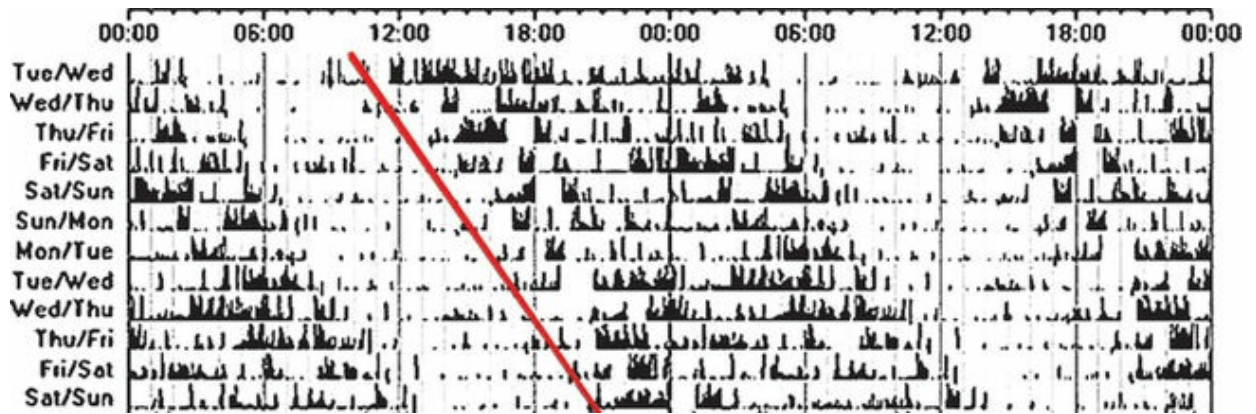


FIGURA 52.5 Actograma de um paciente com ciclo sono-vigília em livre-curso. (Adaptada de Barion e Zee, 2007.)

- A O paciente tem uma queixa de incapacidade de se manter acordado até um horário desejado de dormir à noite e de permanecer dormindo até um horário desejado pela manhã.
- B O início e o término do sono são progressivamente atrasados, com o paciente sendo incapaz de manter um padrão de sono com ciclo de 24 horas.
- C Os sintomas estão presentes há pelo menos 6 semanas.
- D O atraso progressivo do período de sono é demonstrado por um dos seguintes métodos:
- Polissonografia realizada em vários dias consecutivos em horários fixos de se deitar e levantar.
 - Medida contínua por 24 horas da temperatura corporal por pelo menos 5 dias mostram um atraso progressivo do nadir da temperatura.
- E Os sintomas não preenchem critérios para nenhum outro distúrbio do sono que produza insônia ou sonolência excessiva.

Critérios mínimos:

Critérios A + B + C

Graus de intensidade:

Leve: Insônia ou sonolência excessiva leves. Normalmente há discreto prejuízo de funções sociais ou ocupacionais.

Moderada: Insônia ou sonolência excessiva moderadas. Normalmente há moderado prejuízo de funções sociais ou ocupacionais.

Grave: Insônia ou sonolência excessiva graves. Normalmente há grave prejuízo de funções sociais ou ocupacionais.

Critérios de duração:

Aguda: Duração de 6 meses ou menos

Subaguda: Duração de mais de 6 meses e menos de 1 ano.

Crônica: Duração maior do que 1 ano.

Abordagens comportamentais, de manutenção de horários regulares ou de administração de melatonina são utilizadas como formas de tratamento em indivíduos cegos, na tentativa de sincronizar o marca-passo circadiano.

A terapia com melatonina, 10 mg, administrada 1 hora antes do horário de dormir vem demonstrando efetividade em pacientes cegos com SCLC. E, em doses pequenas (0,5 mg), administradas toda noite, a melatonina pode manter o arrastamento.

Para indivíduos não cegos, são sugeridos métodos de agendamento do sono-vigília e de exposição programada à luz, porém as pesquisas não são consistentes.

Síndrome do Ciclo Sono–Vigília Irregular

A síndrome do ciclo de sono–vigília irregular (SCSI) consiste na ausência de um padrão circadiano do ciclo sono–vigília conforme mostrado na [Figura 52.6](#).

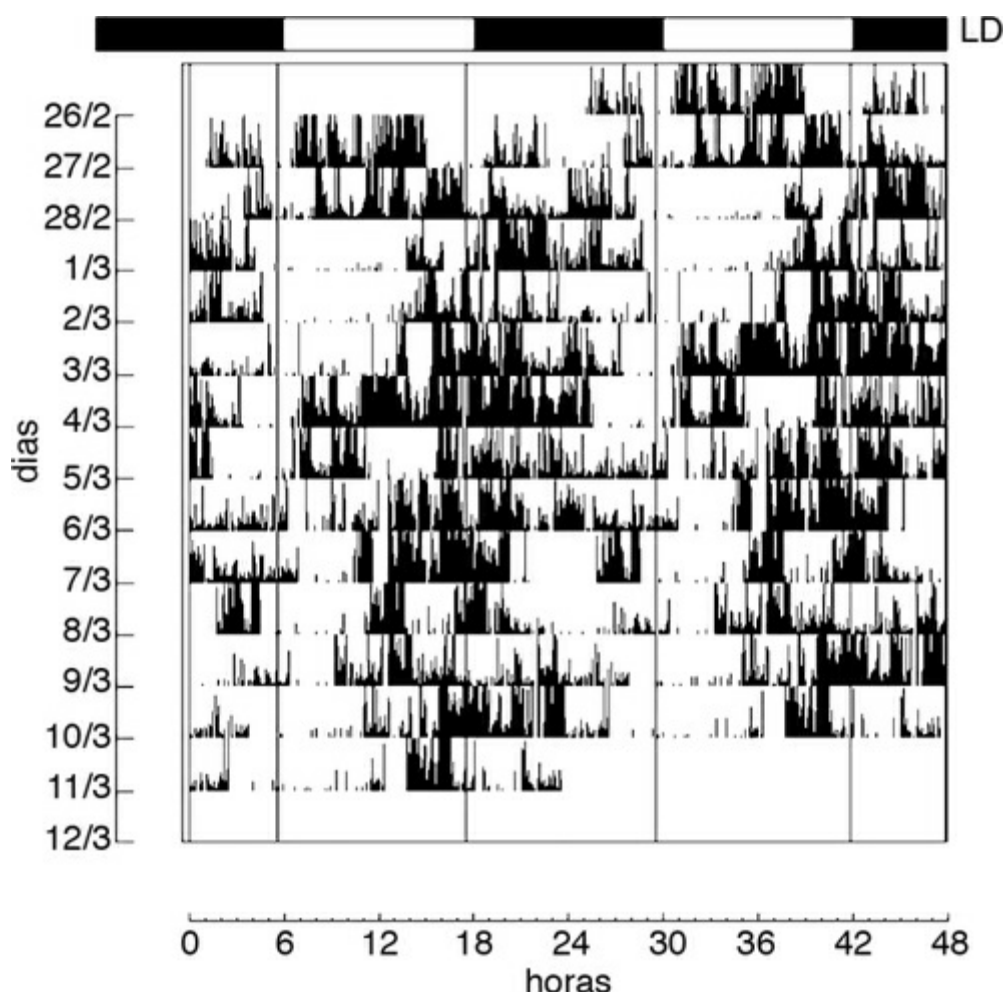


FIGURA 52.6 Indivíduo jovem com padrão do ciclo sono–vigília não 24 horas, ou seja, irregular. (Dados obtidos no Laboratório de Neurobiologia e Ritmicidade Biológica do Departamento de Fisiologia da UFRN.)

Caracteriza-se pelos sintomas de insônia e sonolência excessiva, a depender da hora do dia. Mesmo que o tempo total de sono seja normal para a idade nesse transtorno, pequenos episódios de sono–vigília variáveis ocorrem durante todo o período de 24 horas.

As complicações e o curso da SCSI são pouco conhecidos. Existem fatores que podem predispor ou precipitar o seu desenvolvimento, como higiene de sono ruim e ausência de exposição aos agentes de sincronização externos (luminosidade, atividade e compromissos sociais), os quais são particularmente importantes quando se trata de idosos institucionalizados.

A prevalência da SCSI é desconhecida. No entanto, sabe-se que está comumente associada com demência, retardo mental e lesão cerebral.

A realização de polissonografia nesses pacientes raramente foi relatada. A anotação de padrões comportamentais realizada por cuidadores treinados ou a actigrafia ambulatorial realizada por vários dias consecutivos podem fornecer dados adequados para confirmar o diagnóstico.

Os critérios diagnósticos para a síndrome do ciclo de sono–vigília Irregular são:

A O paciente tem uma queixa ou de insônia ou de sonolência excessiva.

B O paciente tem um padrão de sono irregular de pelo menos três episódios de sono em 24 horas.

C O padrão de sono está presente há pelo menos 3 meses.

D O tempo médio total de sono é normal para a idade.

E O distúrbio de ritmicidade é demonstrado por um dos seguintes métodos:

a. Polissonografia realizada por pelo menos 24 horas contínuas mostra uma perda do padrão normal de sono–vigília.

b. Medida contínua por 24 horas da temperatura corporal mostra perda do padrão normal de temperatura.

F Nenhuma outra doença clínica ou mental pode ser responsável pelos sintomas.

G Os sintomas não preenchem critérios para nenhum outro distúrbio do sono que produza insônia ou sonolência excessiva

Critérios mínimos:

Critérios A + B + C ou B + E

Graus de intensidade:

Leve: Insônia ou sonolência excessiva leves.

Moderada: Insônia ou sonolência excessiva moderadas.

Grave: Insônia ou sonolência excessiva graves.

Critérios de duração:

Aguda: Duração de 6 meses ou menos

Subaguda: Duração de mais de 6 meses e menos de 1 ano.

Crônica: Duração maior do que 1 ano.

As abordagens para o tratamento desse distúrbio incluem o aumento da intensidade e da duração da exposição à luz durante o dia (como uma exposição de 2 horas, em um espectro variando entre 1.500 e 8.000 lux), a fim de consolidar o sono noturno e melhorar o estado de alerta diurno. Em relação ao período de exposição à luz, as pesquisas divergem (pela manhã, à noite, em ambos, ou durante todo o dia).

Ainda recomenda-se a combinação de estratégias como atividades físicas, exposição à luz do sol, rotina estruturada dos horários para dormir e diminuição do barulho e da luminosidade à noite.

A administração de melatonina como tratamento da CSV irregular, no entanto, não vem apresentando evidência de melhora no padrão de sono.

CONCLUSÃO

Os transtornos do sono relacionados com a ritmicidade circadiana são importantes, haja vista que as principais queixas dos pacientes são insônia e sonolência diurna, dois achados clínicos comuns a diversos outros transtornos de sono. Por isso, em todo paciente com queixa genérica de distúrbio de sono prescinde-se de levá-los como hipótese.

O segundo aspecto que evidencia a importância dos transtornos de sono relacionados com a ritmicidade circadiana é a gravidade dos problemas que eles causam. Essas alterações são inicialmente silenciosas, mas, como são transtornos crônicos e muitas vezes não valorizados pelos pacientes nem pelos médicos, as consequências podem ser desastrosas.

Existem várias evidências de que os transtornos de sono relacionados com a ritmicidade circadiana provocam alterações no desempenho diário. Estudos com animais demonstram que parte da capacidade de memória humana depende da fase do ritmo circadiano e que perturbações na ritmicidade biológica provocam déficit de memória. Além dessas comprovações em modelos animais,

existem diversos estudos com humanos, alguns incluindo estudantes de medicina, que demonstram que a irregularidade no ciclo sono-vigília provoca déficit no desempenho.

Salienta-se que os ambientes hospitalares não estão organizados para respeitar a ritmicidade biológica dos pacientes, e isso, em parte, é um dos fatores causadores de DSRC nesses indivíduos. Portanto, chama a atenção a necessidade de se fazer uma higiene de sono hospitalar.

A Agência para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial de Saúde conclui que “o trabalho em turno que envolve perturbação na ritmicidade circadiana é provavelmente carcinogênico para o ser humano” (Grupo 2A – IARC Monografia – Volume 98). Para chegar a essa afirmação, a Agência embasou-se na existência de indícios de que o trabalho em turno, que envolve turno noturno, acaba causando perturbações na ritmicidade circadiana, e que essas perturbações são um fator carcinogênico. Fortes evidências em modelos animais experimentais corroboram essa posição.

Agradecimentos

Ao CNPq, à Capes, à Finep, ao MCT e à Fapern, que financiaram parte dos estudos aqui apresentados.

REFERÊNCIAS

Akerstedt, T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med (Lond)*. 2003; 53(2):89–94.

Ancoli-Israel, S, Martin, JL, Kripke, DF, Marler, M, Klauber, MR. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:282–289.

Ando, K, Kripke, D, Ancoli-Israel, S. Delayed and advanced sleep phase symptoms. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2002; 39:11–18.

Archer, S, Robilliard, D, Skene, D, Smits, M, Williams, A, Arendt, J, et al. Length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*. 2003; 26:413–415.

Arendt, Josephine. Managing jet lag: Some of the problems and possible new solutions. *Sleep Medicine Reviews*. 2009; 13:249–256.

Barion, A, Zee, PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Medicine*. 2007; 8:566–577.

Bjorvatn, Bjørn, Pallesen, Stale. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*. 2009; 13:47–60.

Boivin, DB, Tremblay, GM, James, FO. Working on atypical schedules. *Sleep Med*. 2007; 8(6):578e89.

Burgess, HJ, Crowley, SJ, Gazda, CJ, Fogg, LF, Eastman, CI. Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of advancing sleep with and without morning bright light. *J Biol Rhythms*. 2003; 18:318–328.

Chesson, AL, Jr., Littner, M, Davila, D, et al. Practice parameters for the use of light therapy in the treatment of sleep disorders. Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 1999; 22(5):641–660.

Conlon, M, Lightfoot, N, Kreiger, N. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology (Cambridge, MA)*. 2007; 18:182–183.

Czeisler, C, Shanahan, T, Klerman, E, Martens, H, Brotman, DJ, Emens, JS, et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med*. 1995; 332:6–11.

Czeisler, CA, Walsh, JK, Roth, T, Hughes, RJ, Wright, KP, Kingsbury, L, et al. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med*. 2005; 353:476–486.

Drake, CL, Roehrs, T, Richardson, G, Walsh, JK, Roth, T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*. 2004; 27:1453–1462.

Harma, M. Workhours in relation to work stress, recovery and health. *Scand J Work Environ Health*. 2006; 32:502–514.

Herxheimer, A, Waterhouse, J. The prevention and treatment of jet lag. *BMJ*. 2003; 326(7384):296–297.

Jamieson, AO, Zammit, GK, Rosenberg, RS, Davis, JR, Walsh, JK. Zolpidem reduces the sleep disturbance of jet lag. *Sleep Med*. 2001; 2(5):423–430.

Jones, CR, Campbell, SS, Zone, SE, et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*. 1999; 5(9):1062–1065.

Laposky, AD. Circadian system: animal focus. In: Amlaner CJ, Phil D, Fuller PM, eds. *Basics of Sleep Guide*. 2. ed. Sleep Research Society; 2009:272.

Lewy, AJ, Ahmed, S, Jackson, JM, Sack, RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*. 1992; 9(5):380–392.

Lia, RA, Bittencourt, Santos-Silva, Rogerio, Marco, T, De Mello, Monica, L, Andersen, Tufik, Sergio. Chronobiological Disorders: Current and Prevalent Conditions. *J Occup Rehabil*. 2010; 20:21–32.

Martens, H, Endlich, H, Hildebrandt, G. Sleep/wake distribution in blind subjects with and without sleep complaints. *Sleep Res* 1990; 9:398

McArthur, AJ, Lewy, AJ, Sack, RL. Non-24-hour sleep–wake syndrome in a sighted man: circadian rhythm studies and efficacy of melatonin treatment. *Sleep*. 1996; 19(7):544–553.

Morgenthaler, T, Alessi, C, Friedman, L, Owens, J, Kapur, V, Boehlecke, B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007; 26:342–392.

Morgenthaler, TI, Lee-Chiong, T, Alessi, C, Friedman, L, Aurora, RN, Boehlecke, B, et al. Practice Parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2007; 30:1445–1459.

Mundey, K, Benloucif, S, Harsanyi, K, Dubocovich, ML, Zee, PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep*. 2005; 28(10):1271–1278.

- Naylor, E, Penev, PD, Orbeta, L, et al. Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep*. 2000; 23(1):87–95.
- Pelayo, RP, Thorpy, MJ, Glovinsky, P. Prevalence of delayed sleep phase syndrome among adolescents. *Sleep Res*. 1988; 17:392.
- Regestein, QR, Monk, TH. Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(4):602–608.
- Reid, KJ, Chang, AM, Dubocovich, ML, Turek, FW, Takahashi, JS, Zee, PC. Familial advanced sleep phase syndrome. *Arch Neurol*. 2001; 58(7):1089–1094.
- Reid, KJ, Zee, P. Circadian disorders of the sleep-wake cycle. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2005:691–701.
- Sack, RL, Brandes, RW, Kendall, AR, Lewy, AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med*. 2000; 343:1070–1077.
- Sack, RL, Lewy, AJ, Blood, ML, Keith, LD, Nakagawa, H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75(1):127–134.
- Sack, Robert L. The pathophysiology of jet lag. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2009; 7:102–110.
- Schrader, H, Bovim, G, Sand, T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res*. 1993; 2(1):51e5.
- Sharkey, KM, Fogg, LF, Eastman, CI. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res*. 2001; 10:181–192.
- Skene, DJ, Arendt, J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem*. 2006; 43:344–353.
- Tafti, M, Dauvilliers, Y, Overeem, S. Narcolepsy and familial advanced sleep-phase syndrome: molecular genetics of sleep disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2007; 17:222–227.
- The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, ICSD-2. 2. ed., Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Toh, KL, Jones, CR, He, Y, Eide, EJ, Hinz, WA, Virshup, DM, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*. 2001; 291(5506):1040–1043.
- Weitzman, ED, Czeisler, CA, Coleman, RM, et al. Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 1981; 38(7):737–746.
- Yazaki, M, Shirakawa, S, Okawa, M, Takahashi, K. Demography of sleep disturbances associated with circadian rhythm disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 53(2):267e8.

Transtornos do Sono na Infância

Rosana S. Cardoso Alves e Márcia Pradella-Hallinan

Os transtornos do sono são frequentes na população infantil e ainda mais prevalentes nas crianças com quadros neurológicos. Destacam-se as alterações do sono relacionadas com o início e manutenção do sono, que habitualmente são mais graves nas crianças com comprometimento neurológico. A maturação acelerada do sistema nervoso central (SNC) que ocorre nos primeiros anos de vida é determinante para o estabelecimento dos padrões de sono. Assim, do ponto de vista ontogenético, temos várias mudanças no padrão do sono durante o crescimento e o desenvolvimento, como a redução progressiva do tempo total de sono. Um recém-nascido (RN) dorme cerca de 16 a 18 horas (no total das 24 horas) e acorda a cada 3 a 4 horas. Com 6 meses, a maioria dos bebês já dorme cerca de 14 horas. Os ciclos de sono em um RN de termo duram em torno de 60 minutos, aumentando no decorrer dos meses. Por volta dos 2 meses, metade dos bebês consegue dormir cerca de 5 horas durante a noite e, no final do primeiro ano de vida, a maioria das crianças já apresenta o sono noturno consolidado.

Várias síndromes neurológicas da criança podem cursar com alterações do padrão do sono e/ou da respiração durante o sono. Por exemplo, cerca de 35% a 45% das crianças com síndrome de Down apresentam alteração do sono, sendo comum o transtorno de manutenção do sono, com redução do sono REM e aumento de movimentos corporais. Frequentemente apresentam síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), que pode ser potencializada por hipotonia, depósito de gordura na região orofaríngea, macroglossia ou hipotireoidismo.

Na síndrome de Prader-Willi observa-se frequentemente quadro de hipoventilação. Nas mucopolissacaridoses, há acúmulo de mucopolissacarídeos na orofaringe, o que pode levar a alterações respiratórias durante o sono, destacando-se a SAOS.

Crianças com encefalopatia crônica não progressiva apresentam uma prevalência de cerca de 23% de transtornos de sono, com fragmentação do sono e aumento de eventos respiratórios. Nas síndromes de Rett e de Angelman, pode ocorrer um atraso de fase do relógio biológico, ou seja, a criança dorme muito mais tarde do que o esperado, o que perturba enormemente a vida familiar da criança e, além disso, apresenta múltiplos despertares noturnos, redução do tempo de sono e, como consequência, sonolência diurna, o que também atrapalha o seu dia a dia. Acredita-se que os distúrbios do sono na síndrome de Rett estejam associados à maior incidência de atividade epileptiforme observada no traçado do eletroencefalograma (EEG).

CLASSIFICAÇÃO

Os transtornos do sono são classificados pela International Classification of Sleep Disorders (ICSD2) (2005), como mostra a classificação simplificada no [Quadro 53.1](#), apenas com os transtornos do sono com interesse na faixa etária pediátrica.

Quadro 53.1 Classificação internacional dos transtornos do sono

I. INSÔNIA

- Insônia comportamental da infância
- Insônia decorrente de condições médicas

II. TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAOS)

- SAOS da criança

SÍNDROMES COM APNEIA CENTRAL

- Apneia primária da infância

SÍNDROMES DE HIPOVENTILAÇÃO/HIPOXEMIA RELACIONADAS AO SONO

- Hipoventilação alveolar não obstrutiva do sono, idiopática
- Síndrome da hipoventilação alveolar central congênita

III. HIPERSONIAS DE ORIGEM CENTRAL (não associadas a transtornos do ritmo circadiano, a transtornos respiratórios do sono ou a outra causa de transtornos do sono)

Narcolepsia com cataplexia

Narcolepsia sem cataplexia

Narcolepsia decorrente das condições médicas

Síndrome de Kleine-Levin

IV. TRANSTORNOS DO RITMO CIRCADIANO

ATRASO DE FASE DE SONO

V. PARASSONIAS

DESORDENS DO DESPERTAR (do sono NREM)

Despertar confusional

Sonambulismo

Terror noturno

PARASSONIAS USUALMENTE ASSOCIADAS AO SONO REM

Pesadelo

OUTRAS PARASSONIAS

Enurese noturna

VI. TRANSTORNOS DO MOVIMENTO RELACIONADOS AO SONO

Síndrome das pernas inquietas

Movimentos periódicos dos membros durante o sono

Bruxismo

Transtorno rítmico do movimento (*jactatio capitis*)

VII. SINTOMAS ISOLADOS E VARIANTES NORMAIS

Ronco

Sonilóquio

Mioclonia benigna do sono na infância

INSÔNIA NA INFÂNCIA

A principal forma de insônia na criança é a “insônia comportamental”, caracterizada pela dificuldade em iniciar e/ou manter o sono e que pode ser dividida em transtorno de associação, transtorno da falta de limites ou uma associação destes dois tipos. A insônia comportamental ocorre em 10% a 30% das crianças pré-escolares.

A ISCD2 define como característica essencial da insônia comportamental a dificuldade de uma criança em adormecer e/ou manter o sono. A insônia comportamental é sempre um diagnóstico de exclusão, devendo-se investigar causas clínicas e neurológicas.

As causas clínicas mais comuns de insônia na infância são: refluxo gastroesofágico, cólica do lactente, otites de repetição, obstrução de vias aéreas superiores e uso de medicações (p. ex.: estimulantes, neurolépticos).

A insônia é uma queixa frequente entre crianças com síndromes neurológicas e/ou psiquiátricas, como, por exemplo, nas síndromes de Angelman, de Rett, Asperger e várias síndromes hereditárias degenerativas. As crianças com espectro autista em geral apresentam redução do tempo total de sono e padrão irregular de ritmo sono-vigília. A insônia também é prevalente em crianças com depressão e pode ser um dos primeiros sintomas do quadro. No transtorno bipolar há importante redução da necessidade de sono. Há uma forte associação entre alterações do sono e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Em geral as crianças com TDAH apresentam dificuldade para iniciar o sono e fragmentação do sono.

Na maioria dos casos a primeira abordagem deve ser comportamental. É recomendável que se oriente a família a realizar um diário de sono e adequar a dinâmica familiar no sentido de facilitar o sono da criança com horários de dormir regulares e instituição de um ritual para o sono. A orientação quanto a manter rotinas é fundamental, tanto para dormir como para atividades diurnas (lazer, alimentação). As medidas de higiene do sono e correção de hábitos inadequados são muito importantes, como, por exemplo: evitar bebidas cafeinadas, uso da TV como facilitador do sono e brincadeiras excitantes próximo ao horário de dormir. Em alguns casos, um acompanhamento psicológico da criança e da família pode ser necessário. O tratamento farmacológico deve ser considerado exceção e última opção. No entanto, em casos específicos, particularmente nas crianças com síndromes neurológicas, podem ser utilizados benzodiazepínicos (clonazepam, clobazam), zolpidem, zopiclona, hidrato de cloral, pimetixeno, levomepromazina, prometazina, carbamazepina, clonidina, risperidona e melatonina, sempre se levando em conta a idade da criança e o risco/benefício associado ao uso destas drogas.

TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

A SAOS é caracterizada pela obstrução parcial ou completa da via aérea durante o sono, geralmente associada a dessaturação da oxiemoglobina e/ou hipercapnia. É mais frequente na idade pré-escolar, quando o crescimento das tonsilas palatinas e da adenoide é maior em relação ao tamanho da via aérea superior.

Considera-se, para o diagnóstico da SAOS na criança, um índice de apneia (IAO) maior que 1 evento por hora de sono, podendo haver múltiplos despertares, dessaturação da oxiemoglobina e bradicardias associadas.

No caso das alterações respiratórias do sono, indica-se a polissonografia (PSG) quando há presença de pelo menos dois dos itens a seguir:

- Quadro de ronco habitual associado a um ou mais dos seguintes sintomas: sono agitado, despertares frequentes, comportamento hiperativo, problemas de comportamento ou acadêmico, enurese, desnutrição, infecções das vias aéreas superiores de repetição;

- Apneia observada pela família;
- Sonolência excessiva diurna;
- Policitemia;
- Cor *pulmonale*;
- Respiração laboriosa durante o sono;
- Paciente irá realizar qualquer cirurgia eletiva e apresenta sintomas sugestivos SAOS;
- Síndromes genéticas e malformações craniofaciais.

Recomenda-se a repetição da PSG:

- Na persistência de ronco e apneia 2 meses após a adenotonsilectomia;
- No acompanhamento da terapia de emagrecimento (mais frequente nos adolescentes);
- No acompanhamento da terapia com aparelho de pressão positiva (CPAP).

A adenotonsilectomia é a principal forma de tratamento da SAOS na infância, devendo sempre ser considerada. Em casos específicos, o uso de CPAP pode ser necessário. Para a maioria dos casos se recomenda uma abordagem multidisciplinar, com seguimento otorrinolaringológico, odontológico e fonoaudiológico.

HIPERSONIAS DE ORIGEM CENTRAL

A forma mais estudada de hipersonia de origem central é a narcolepsia, que sempre deve ser lembrada frente a uma criança com sonolência excessiva diurna (SED) importante.

A queixa de SED é referida em até 20% das crianças em idade escolar e adolescentes. É importante lembrar que nos primeiros anos de vida a ocorrência de sono durante o dia pode ser considerada normal, sendo que a maioria das crianças com menos de 5 anos apresenta cochilos rotineiros. Considera-se sonolência excessiva a tendência ou ocorrência de sono durante o período de vigília, com cochilos com frequência ou duração não esperada para determinada idade, período de sono noturno prolongado ou aumento da necessidade de horas de sono noturno. Apesar de a narcolepsia não ser frequente na infância, pode iniciar-se em 16% dos casos antes dos 10 anos de idade.

A expressão clínica da narcolepsia na infância é variável. Durante os primeiros estágios da narcolepsia, as crianças frequentemente têm grande dificuldade em acordar pela manhã e podem apresentar problemas no desempenho escolar. No início da doença, os pacientes podem ser equivocadamente reconhecidos como tendo alteração do comportamento. A tétade clássica dos sintomas é composta de ataques de sono irresistíveis; cataplexia, que é a perda do tônus muscular, em geral simétrica e desencadeada por emoções; paralisia do sono, que comumente ocorre no final da noite de sono e caracteriza-se pela manutenção da atonia muscular associada ao sono REM no despertar; e as alucinações, que com mais frequência ocorrem associadas à sonolência, devido à intrusão do sono REM neste período inicial do sono. O atraso no diagnóstico da doença pode levar a problemas sérios na alfabetização, problemas psicossociais, ganho de peso e tratamento inadequado com outras medicações.

Algumas síndromes neurológicas podem cursar com narcolepsia, sendo consideradas narcolepsia secundária, como na síndrome de Prader-Willi, na distrofia miotônica e na doença de Nieman-Pick tipo C.

A avaliação laboratorial do paciente com suspeita de narcolepsia exige uma PSG noturna seguida, no dia seguinte, pelo teste das latências múltiplas para o sono diurno (TLMS). Este procedimento consiste em quatro a cinco registros de 20 a 35 minutos a cada 2 horas visando a documentação objetiva da sonolência e a constatação da presença de sono REM – sono com traçado do EEG dessincronizado ou associado a movimento rápido dos olhos durante o período diurno. A PSG e o TLMS confirmam o diagnóstico de narcolepsia na presença dos sintomas clínicos e auxiliam no

estabelecimento do diagnóstico diferencial da sonolência, quando outros transtornos do sono são os favorecedores do sintoma, como os movimentos periódicos de membros inferiores, a apneia do sono, o transtorno comportamental de sono REM. Atualmente dois outros exames complementares vêm sendo utilizados para reforçar o diagnóstico da narcolepsia: pesquisa do antígeno de histocompatibilidade (HLA DQB1*0602), encontrado com mais frequência nos pacientes portadores da narcolepsia-cataplexia, e dosagem de hipocretina (orexina) no líquido cefalorraquidiano (LCR), indicada principalmente aos casos de dificuldade no diagnóstico, sabendo-se que sua redução é observada de forma mais acentuada nos pacientes com narcolepsia-cataplexia.

Como diagnóstico diferencial temos a síndrome de Kleine-Levin (SKL), que é um transtorno caracterizado por episódios de sonolência recorrente, mais prevalentes no sexo masculino e durante a adolescência. Na sua forma típica, a criança apresenta episódios de hipersonia, hiperfagia, alterações psíquicas e aumento de prolactina. Os episódios duram de 12 horas a 3-4 semanas (4-7 dias é o mais comum), e os intervalos podem ser de meses a anos. Durante o surto, o paciente dorme por longos períodos (18 a 20 horas), acordando geralmente para comer de uma maneira voraz. Podem ocorrer alterações de humor, com agressividade e sintomas depressivos, assim como transtorno de memória, alucinações e alteração do comportamento sexual. Nos intervalos, os pacientes são absolutamente normais e geralmente relatam amnésia ao período crítico. No diagnóstico diferencial da SKL devem ser considerados os transtornos que cursam com sonolência intermitente, como tumores do terceiro ventrículo, encefalites, trauma cranioencefálico e transtornos psiquiátricos. O tratamento da SKL consiste em estimulantes como metilfenidato, dextedrina, anfetaminas e também antidepressivos tricíclicos e carbonato de lítio.

TRANSTORNOS DO RITMO CIRCADIANO

Os transtornos do ritmo circadiano podem ser entendidos como o sono que ocorre em horário inadequado e, com frequência, traz prejuízo social ou familiar para a criança. O marca-passo circadiano pode estar atrasado ou avançado relativamente à hora desejada para dormir. Há bases genéticas para alguns destes transtornos (p. ex.: avanço de fase do sono) e outros são resultado de ajustes ambientais (p. ex.: trabalho em turnos). Na criança, o transtorno do ritmo circadiano mais comum é a síndrome do atraso de fase do sono, que é frequentemente associado a sonolência diurna e dificuldades no aprendizado.

A síndrome do atraso de fase do sono é um transtorno do ritmo circadiano comum nos adolescentes, que em geral reclamam que não conseguem pegar no sono antes da meia-noite e que têm dificuldade em sair da cama para ir para a escola. Este problema é particularmente difícil para uma família com hábitos matutinos. Orientação comportamental associada a orientação de higiene do sono e exposição à luz solar no período da manhã pode ser útil na abordagem terapêutica.

Outros transtornos do ritmo, como o sono irregular ou o ritmo diferente de 24 horas, podem ser observados em crianças com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e naquelas com deficiência visual importante e síndromes genéticas que sabidamente são associadas a alteração da produção de melatonina pela glândula pineal, como a síndrome de Angelman.

PARASSONIAS

As parassonias são manifestações físicas indesejáveis que acometem os sistemas motor e/ou neurovegetativo e podem ocorrer durante o sono ou na transição sono-vigília. São mais comuns na infância, com prevalência em torno de 14% em crianças entre 7 e 11 anos. As parassonias mais frequentes na infância serão tratadas a seguir.

Transtornos do despertar (parassonias do sono não REM)

Os transtornos do despertar usualmente ocorrem no início do sono ou na primeira metade da noite, sendo mais frequentes na fase N3 do sono não REM. São comuns na infância e adolescência e tendem a diminuir e desaparecer no início da idade adulta. Geralmente há história familiar positiva. Alguns aspectos em comum entre os transtornos do despertar incluem transição incompleta do sono de ondas lentas para o sono REM, comportamentos automáticos, percepção alterada do ambiente e amnésia parcial ou total ao evento. Vários fatores podem influenciar nos transtornos do despertar, sendo a idade provavelmente o mais importante, uma vez que predominam na infância. A privação de sono pode desencadear eventos e parece aumentar a complexidade e a frequência dos mesmos. Sabe-se também que as crises são favorecidas por eventos estressores tanto positivos como negativos pelos quais a criança passa.

O **sonambulismo** é caracterizado por episódios de despertar parcial do sono não REM com comportamentos motores estereotipados e automáticos, com amnésia ao evento. O sonambulismo ocorre principalmente no sono de ondas lentas e em geral a criança apresenta comportamento de sentar na cama, levantar e deambular, com duração variável, mas em geral de poucos minutos. Os episódios predominam no terço inicial da noite por causa da maior porcentagem de sono delta nesta parte do sono e são mais comuns entre 8 e 12 anos de idade.

Fatores como febre, ansiedade, privação de sono, atividade física, estresse, medicações, ingestão de álcool e apneia do sono podem aumentar a frequência dos episódios. O diagnóstico diferencial deve ser feito com parassonia do sono REM e crises epilépticas do tipo parcial complexa durante o sono.

O tratamento do sonambulismo inclui uma ampla orientação aos familiares e cuidadores a respeito do caráter benigno do transtorno e da adoção de medidas de segurança para evitar acidentes. Os pacientes necessitam de proteção para evitar lesões, como trancar portas e janelas, ou instalar alarme na porta da criança para alertar os familiares se ela sair do quarto. Deve-se evitar o uso de cafeína e a privação de sono. Quando os episódios forem frequentes, o tratamento com benzodiazepínicos (clonazepam) em baixas doses é indicado.

Os **despertares confusionais** consistem em despertares parciais, com fala arrastada, sudorese, comportamento inadequado, como choro inconsolável ou agressividade, e amnésia ao evento. Em geral duram poucos minutos, mas podem levar até mais de 1 hora. Os episódios podem ser precipitados por medicações com ação no SNC, estresse, atividade física e privação de sono. A associação com sonambulismo é frequente, sendo que um estudo revelou que 36% das crianças com sonambulismo haviam apresentado despertares confusionais anteriormente.

O **terror noturno** consiste igualmente em episódios de despertar parcial do sono não REM. Estes episódios são caracterizados por despertar súbito associados a gritos e choro, a criança senta na cama ou pula da mesma com fúrias de pavor, e manifestações neurovegetativas, como taquicardia, taquipneia, rubor de pele, sudorese e midríase. Há usualmente amnésia total dos episódios, os quais duram de 5 a 20 minutos, e o retorno ao sono é imediato. Há uma incidência maior entre 4 e 12 anos de idade. O diagnóstico diferencial inclui pesadelos e epilepsia. O tratamento é semelhante ao do sonambulismo.

Parassonias do sono REM

O **transtorno comportamental de sono REM** (RBD-) caracteriza-se pelo aumento rápido e fugaz do tônus muscular durante o sono REM, sendo raro na infância. No RBD, o paciente literalmente “vivencia” os sonhos, de forma que por instantes pode realizar movimentos bruscos, violentos e inesperados, podendo-se ferir ou ferir a quem estiver ao lado. A suspensão abrupta de algumas medicações nas

crianças podem desencadear os episódios (p. ex.: benzodiazepínicos, antidepressivos, estimulantes do SNC). Na investigação neurológica devem-se solicitar exames de imagem. O tratamento é feito com benzodiazepínicos, preferencialmente o clonazepam.

O transtorno do **pesadelo** é uma parassonia do sono REM que ocorre quando a criança apresenta episódios em que acorda assustada e, a seguir, relata histórias de conteúdo desagradável. Devido à maior quantidade de sono REM ocorrer na segunda metade da noite, os pesadelos predominam também neste período da noite de sono. Os pesadelos raramente incluem fala ou gritos e são mais frequentes entre as idades 3 e 6 anos. O tratamento na maioria dos casos consiste na orientação familiar quanto ao caráter benigno e transitório dos episódios.

Diagnóstico

Na maioria dos casos de parassonias, o diagnóstico pode ser firmado do ponto de vista clínico, com base em história detalhada. No entanto, toda vez que houver necessidade de esclarecimento diagnóstico, a PSG é o exame de eleição. O ideal é que sempre se realize a PSG com vídeo para registro de possíveis comportamentos anormais durante o sono. Quando houver suspeita clínica de epilepsia, deve-se realizar a PSG com montagem completa de EEG para registro de crises e/ou descargas epileptiformes.

A seguir, as principais indicações de PSG nas parassonias:

1. Diagnóstico diferencial com crises epiléticas;
2. Associação a outros transtornos neurológicos ou psiquiátricos;
3. Riscos de lesões ou violência;
4. Presença de sonolência excessiva diurna;
5. Ausência de resposta terapêutica.

Outras parassonias

A **enurese noturna** se caracteriza por micção recorrente involuntária durante o sono. A enurese primária caracteriza-se pela ausência de controle vesical após os 5 anos de idade numa criança sem outras doenças médicas. Na enurese secundária ocorre reaparecimento do fenômeno após um período de 3 a 6 meses de controle vesical. A enurese noturna é vista como um transtorno somente após os 5 anos de vida. A prevalência de enurese é de cerca de 10% em crianças de 6 anos e diminui progressivamente com a idade. A anamnese familiar é importante, pois se os pais têm história pregressa de enurese, há um risco aumentado de seus filhos também a desenvolverem. O tratamento inclui apoio psicológico e medidas comportamentais. Em casos mais graves podem-se utilizar antidepressivos tricíclicos.

TRANSTORNOS DO MOVIMENTO RELACIONADOS COM O SONO

Pernas inquietas e movimentação periódica dos membros

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma alteração sensório-motora com aspectos neurológicos e que afeta, sobretudo, o sono e a qualidade de vida da criança ou adolescente. O paciente acometido descreve como sintomas uma necessidade irresistível de mover as pernas, normalmente acompanhada de incômodo, sensação desagradável, desconforto e/ou inquietude. Estudos recentes de *linkage* evidenciaram um número de *loci* susceptíveis para a SPI familiar.

O curso clínico é variável, mas em geral crônico e progressivo nas formas moderadas a graves.

Interrupções do sono, incapacidade de adormecer e sono insuficiente são queixas comuns em crianças com SPI. Considera-se critério de apoio para a SPI uma história familiar positiva com hereditariedade sugestiva de autossômica dominante e a presença de movimentos periódicos dos membros (MPM) em vigília ou sono, sendo que a maioria dos pacientes com SPI apresenta MPM durante o sono.

Os critérios diagnósticos clínicos para pernas inquietas são:

1. O paciente apresenta necessidade de mover as pernas causada por sensação desagradável nas mesmas;
2. A sensação desagradável piora nos períodos de repouso;
3. A sensação desagradável é parcialmente aliviada pelo movimento;
4. A necessidade de movimento e a sensação de desconforto são piores à noite.

Para a criança é necessário o preenchimento dos quatro critérios diagnósticos dos adultos mais o relato da própria criança consistente com a sensação desagradável e/ou desconforto nas pernas ou preenchimento dos quatro critérios diagnósticos dos adultos, sem o relato da criança mais dois dos seguintes critérios:

1. Transtorno do sono;
2. Familiar de primeiro grau portador de SPI;
3. PSG com índice de movimentos periódicos dos membros $\geq$ a 5/hora.

O **transtorno rítmico do movimento**, também conhecido como *jactatio capitis nocturna*, é caracterizado por movimentos repetitivos que geralmente envolvem os segmentos cefálico e cervical e parecem constituir movimentos envolvidos no ato de se autoninar, semelhantes aos observados no ato de chupar dedos, mexer nos cabelos, na orelha, entre outros. É um transtorno típico da infância, inicia-se em geral por volta dos 9 meses e raramente persiste após os 4 anos de idade. Os episódios duram por volta de 5 a 15 minutos e usualmente ocorrem no início do sono. Os estudos de PSG demonstram a presença de movimento rítmico na transição sono-vigília, no estágio 2 do sono NREM e, mais raramente, no sono de ondas lentas ou no REM. Há um bom prognóstico e na maioria das vezes não requer tratamento.

O **bruxismo** é o movimento rítmico de atrito dos dentes durante o sono com produção de ruídos. Ocorre por despertar parcial durante o estágio 2 do sono NREM ou durante o sono REM. Como decorrência do esforço muscular do músculo masseter podem ocorrer cefaleia, dor mandibular, desgaste dos dentes ou dor na articulação temporomandibular. A incidência anual de algum episódio de bruxismo é de 10% a 15% para a faixa etária de 5 a 20 anos, a mais acometida. Crianças com deficiência mental ou paralisia cerebral têm incidência maior.

O diagnóstico é clínico, geralmente fácil, embora por vezes possa ficar mascarado pela queixa de cefaleia, alteração dentária ou de outros movimentos corpóreos anômalos concomitantes. O exame de PSG está indicado a alguns casos para confirmar o diagnóstico e descartar transtornos respiratórios do sono. O diagnóstico ocorre na documentação de quatro episódios por hora de sono ou na presença de 25 contrações musculares por hora de sono e um mínimo de dois sons de ranger por registro de sono na ausência de anormalidades epiléticas no EEG. As próteses dentárias são recomendáveis nos casos mais intensos, assim como acompanhamento psicológico.

REFERÊNCIAS

Agargun, MY, et al. The prevalence of parasomnias in preadolescent school-aged children: a Turkish sample. *Sleep*. 2004; 27(4):701–705.

Aloe, F Diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento da narcolepsia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

- Alves, RSC, Pradella-Hallinan, M. Insônia na infância. In: Pinto LR, Jr., eds. *Diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento da insônia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009:99–109.
- Alves, RSC. Polissonografia. In: *Transtornos do sono na infância e adolescência*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2009:34–42.
- American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Care Med*. 1996; 153:866–878.
- Bittencourt, L, et al. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono em crianças e adolescentes. Em: *Diagnóstico e tratamento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono: guia prático*. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2008; 81–93.
- Bloomfield, ER, Shatkin, JP. Parasomnias and movement disorders in children and adolescents. *Child Adolescence Psychiatric Clinics of North America*. 2009; 18(4):947–965.
- Grupo Brasileiro de Estudos em Síndrome das Pernas Inquietas (GBE-SPI). Síndrome das pernas inquietas. Diagnóstico e tratamento. *Arqs Neuro-Psiquiatria*. 2007; 65(3A):721–727.
- Hauri, P. Task Force Chair, ICSD-2. The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, IL, EUA: AASM, 2005.
- Klackenberg, G. Somnambulism in childhood: prevalence, course and behavioral correlation. *Acta Paediatr Scand*. 1982; 71:495–499.
- Laberge, L, et al. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics*. 2000; 106:67–74.
- Lopes, MC, Alves, RSC. Sono nos transtornos do desenvolvimento e síndromes neuropsiquiátricas. In: Lopes MC, Nunes ML, eds. *Sono e comportamento na infância e adolescência*. São Paulo: Segmento Farma; 2009:85–94.
- Mason, TBA, Pack, AI. Pediatric parasomnias. *Sleep*. 2007; 30(2):141–151.
- Miano, S, Ferri, R. Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. *Paediatric Drugs*. 2010; 12(2):75–84.
- Moreira, GA, Pradella-Hallinan, M. Insônia comportamental da infância. In: Pessoa JHL, Pereira JC, Jr., Alves RSC, eds. *Distúrbios do sono na criança e no adolescente*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2008:47–52.
- Newman, CJ, O'Regan, M, Hensey, O. Sleep disorders in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006; 48:564–568.
- Norgaard, JP, et al. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. *Br J Urol*. 1997; 79:825–835.
- Nunes, ML. Sleep and epilepsy in children: clinical aspects and polysomnography. *Epilepsy Research*. 2009; 89(1):121–125.

Owens, JA, Rosen, CL, Mindell, JA, Kirchner, H. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: a national survey. *Sleep Medicine*. 2010; 11(7):692–700.

Sheldon, SH, Jacobsen, J. REM sleep motor disorder in children. *J Child Neurol*. 1998; 13:257.

PARTE 7

Epilepsia e Síncope

ESBOÇO

Capítulo 54: Epilepsia: Conceito e Classificação das Crises e das Síndromes

Capítulo 55: Etiologia e Investigação de Pacientes com Epilepsias

Capítulo 56: Tratamento Medicamentoso das Epilepsias

Capítulo 57: Cirurgia de Epilepsia e Outras Modalidades Terapêuticas

Capítulo 58: Crises Não Epilépticas Psicogênicas

CAPÍTULO 54

Epilepsia: Conceito e Classificação das Crises e das Síndromes

Elza Márcia Targas Yacubian

As últimas décadas testemunharam um avanço considerável nos conhecimentos das crises epiléticas e epilepsias através da contribuição da vídeo-eletroencefalografia, dos estudos estruturais e funcionais do sistema nervoso como ressonância magnética, tomografia por emissão de fóton único, tomografia por emissão de pósitrons e da aplicação de técnicas genéticas.

No presente momento, as classificações oficiais da International League against Epilepsy (ILAE) ainda são a Classificação de Crises Epiléticas de 1981 (Commission, 1981) e a Classificação das Epilepsias e Síndromes Epiléticas de 1989 (Commission, 1989).

Uma das propostas desenvolvidas para a Classificação das crises se baseia puramente na fenomenologia comportamental e semiológica dos eventos (Lüders *et al.*, 1998) se opondo às classificações eletroclínicas adotadas pela ILAE.

Frente à necessidade de revisão destas Classificações preconizadas na década de 80, em 2001 foi constituída uma força-tarefa pela ILAE a qual recomendou um esquema diagnóstico para os distúrbios epiléticos composto de cinco eixos (Engel, 2001).

O *eixo 1*, compreende a classificação da fenomenologia ictal e consta de um glossário no qual são definidos os termos a serem aplicados à descrição dos diferentes tipos de crises epiléticas (Blume *et al.*, 2001).

O *eixo 2*, compreende a Classificação das Crises Epiléticas e consta de uma lista dos tipos de crises após sua caracterização através da aplicação dos conceitos propostos no eixo 1. Crises epiléticas são entidades que apresentam, de forma conhecida ou presumida, substratos anatômicos ou mecanismos fisiológicos únicos. No *eixo 3* figuram as Síndromes Epiléticas e no *eixo 4*, intimamente relacionado com este, a Classificação Etiológica das Doenças Frequentemente Associadas a Crises ou Síndromes Epiléticas. Finalmente, no *eixo 5*, a Classificação do Grau de Comprometimento Psicossocial das Pessoas com Epilepsias, segundo um esquema baseado em proposta da Organização Mundial da Saúde. A força-tarefa propôs que os clínicos utilizassem este esquema diagnóstico em cinco eixos para determinar sua utilidade em pacientes individuais. A comunidade científica, entretanto, não tem feito uso consistente deste esquema de classificação em eixos.

No ano de 2010 foi publicado o relatório da Comissão de Terminologia da ILAE (Gestão 2005-2009) com a introdução de novos conceitos em epileptologia (Berg *et al.*, 2010). Vários destes conceitos serão utilizados em nossa exposição.

É possível que num futuro próximo, tenhamos a nova ou as novas Classificações oficiais da ILAE. Estão sendo discutidos formatos modulares de classificação para vários propósitos como ensino, ensaios clínicos, estudos epidemiológicos e tratamento cirúrgico. Muito provavelmente estes esquemas exigirão tempo considerável até que sejam testados e aceitos internacionalmente.

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS

Epilepsia é definida como “um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição” (Fisher *et al.*, 2005).

Crises epiléticas são manifestações epiléticas (excessivas e/ou hipersíncronas), usualmente autolimitadas de neurônios cerebrais (Blume *et al.*, 2001).

A Classificação Internacional das Crises Epiléticas de 1981 considera três tipos de crises: as parciais ou focais, as crises generalizadas e as não classificáveis.

De acordo com a Classificação das Crises Epiléticas (Commission, 1981), **crises parciais** (focais ou locais) são definidas como **aquelas em que** as primeiras manifestações clínicas e eletrográficas indicam a ativação inicial de um sistema de neurônios limitado a uma parte de um hemisfério cerebral. As crises parciais são subdivididas em **crises parciais simples**, quando há preservação da consciência e **crises parciais complexas**, quando há comprometimento da mesma. Ambas podem evoluir para **crises secundariamente generalizadas**.

As **crises generalizadas** são aquelas em que as primeiras manifestações clínicas indicam o envolvimento inicial de ambos os hemisférios cerebrais.

São consideradas crises não classificadas aquelas que não se enquadram nos dois tipos anteriores.

Na proposta de Classificação de 2010 (Berg *et al.*, 2010), crises epiléticas focais são aquelas que se originam em redes neuronais limitadas a um hemisfério cerebral, as quais podem ser restritas ou distribuídas de forma mais ampla. Crises focais podem-se originar em estruturas subcorticais. Para cada tipo de crise, o início crítico é consistente de uma crise para outra com padrões de propagação preferenciais, e o ritmo ictal pode envolver o hemisfério contralateral. Em alguns casos, contudo, há mais do que uma rede neuronal epileptogênica e mais do que um tipo de crise epilética, mas cada tipo de crise individual tem um local de início consistente (Figura 54.1).

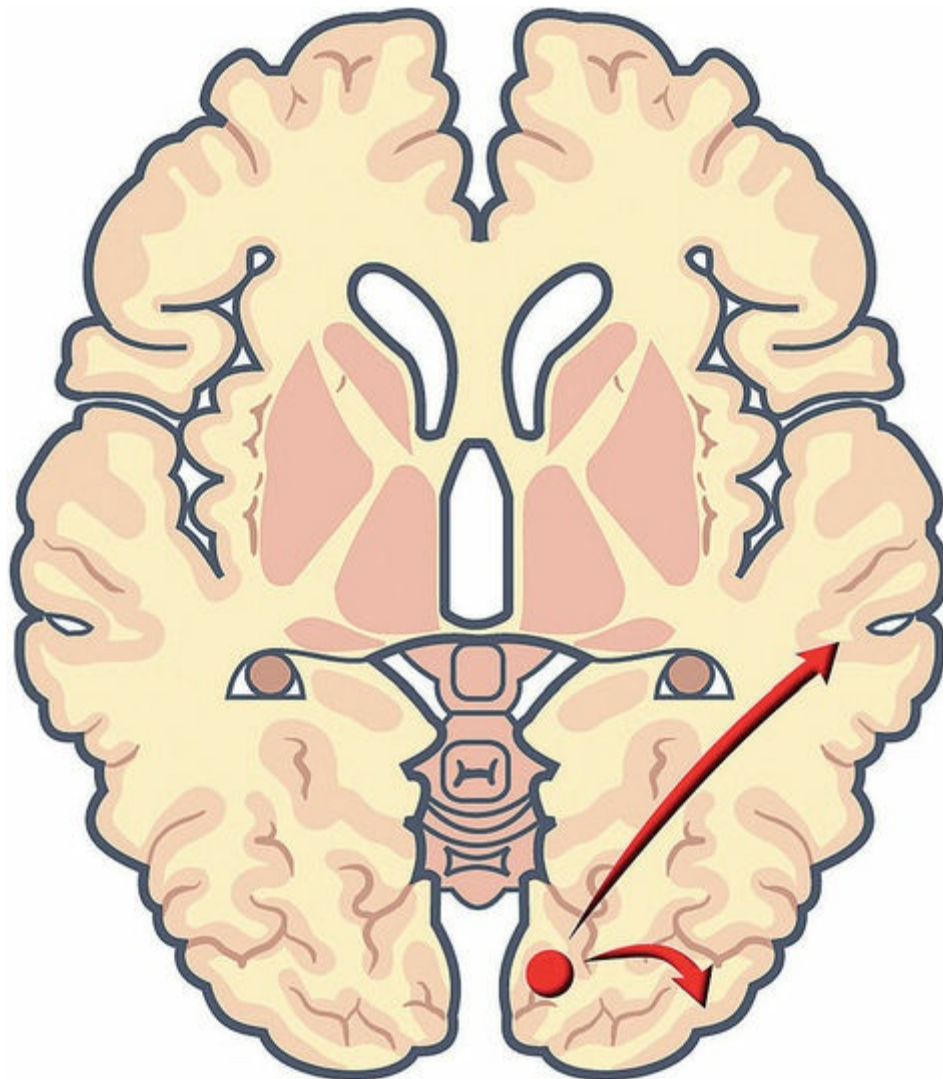


FIGURA 54.1 Crises focais podem-se originar em redes neuronais restritas a um dos lobos occipitais.

Crises epilépticas generalizadas são aquelas que se originam em algum ponto de uma rede neuronal e rapidamente envolvem e se distribuem em redes neuronais bilaterais ([Figura 54.2](#)). Estas redes bilaterais podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente incluem todo o córtex. Embora algumas crises possam parecer localizadas quando analisadas individualmente, a lateralização não é consistente de uma crise para outra. Crises generalizadas podem ser assimétricas ([Berg et al., 2010](#)).

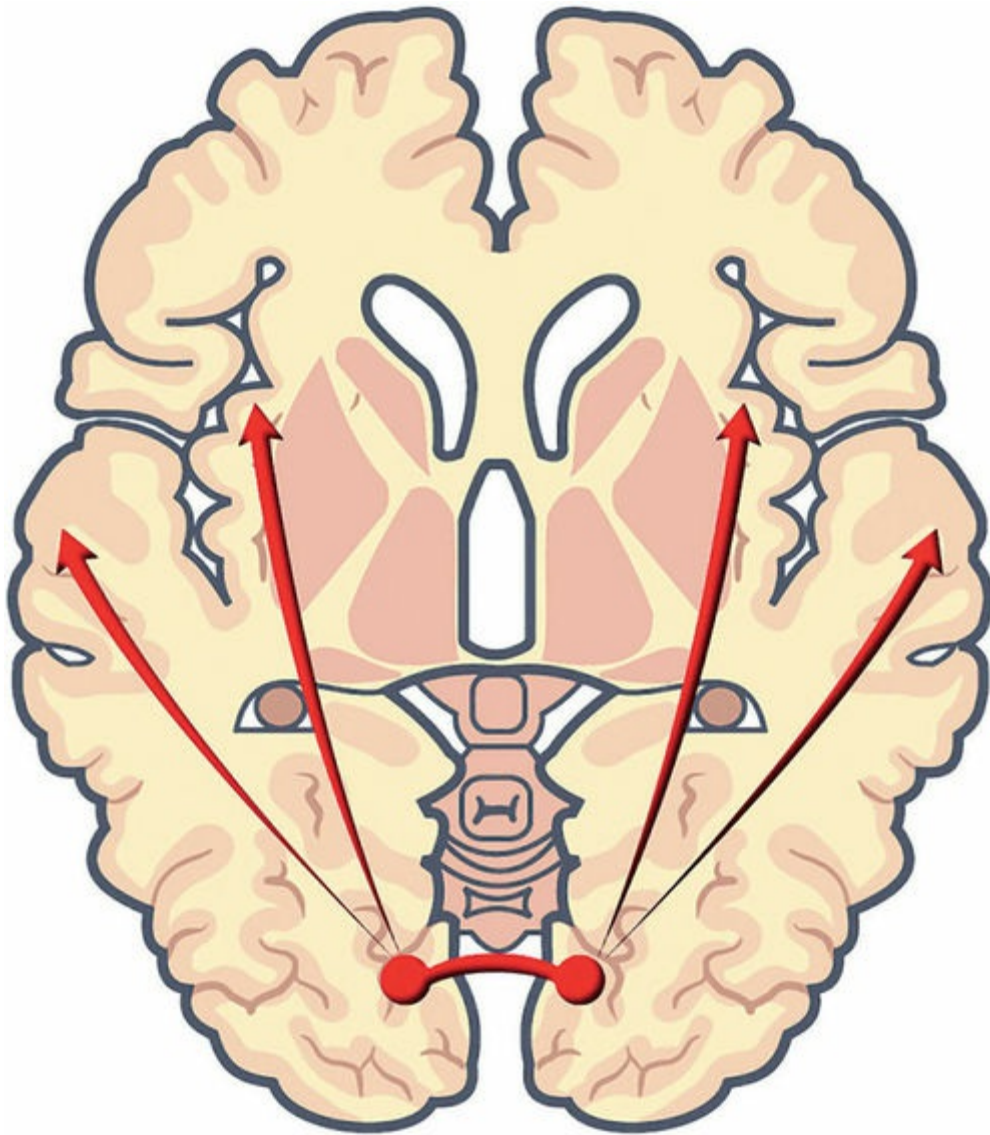


FIGURA 54.2 Crises generalizadas se originam em amplas redes neuronais envolvendo tanto estruturas corticais como do tronco encefálico e tálamo.

A proposta de 2010 considera ainda as **crises focais evoluindo para crises epilépticas bilaterais, convulsivas** (incluindo componentes tônicos, clônicos ou tônico-clônicos) ([Figura 54.3](#)). Esta expressão substitui o termo **crises secundariamente generalizadas** ([Berg et al., 2010](#)).

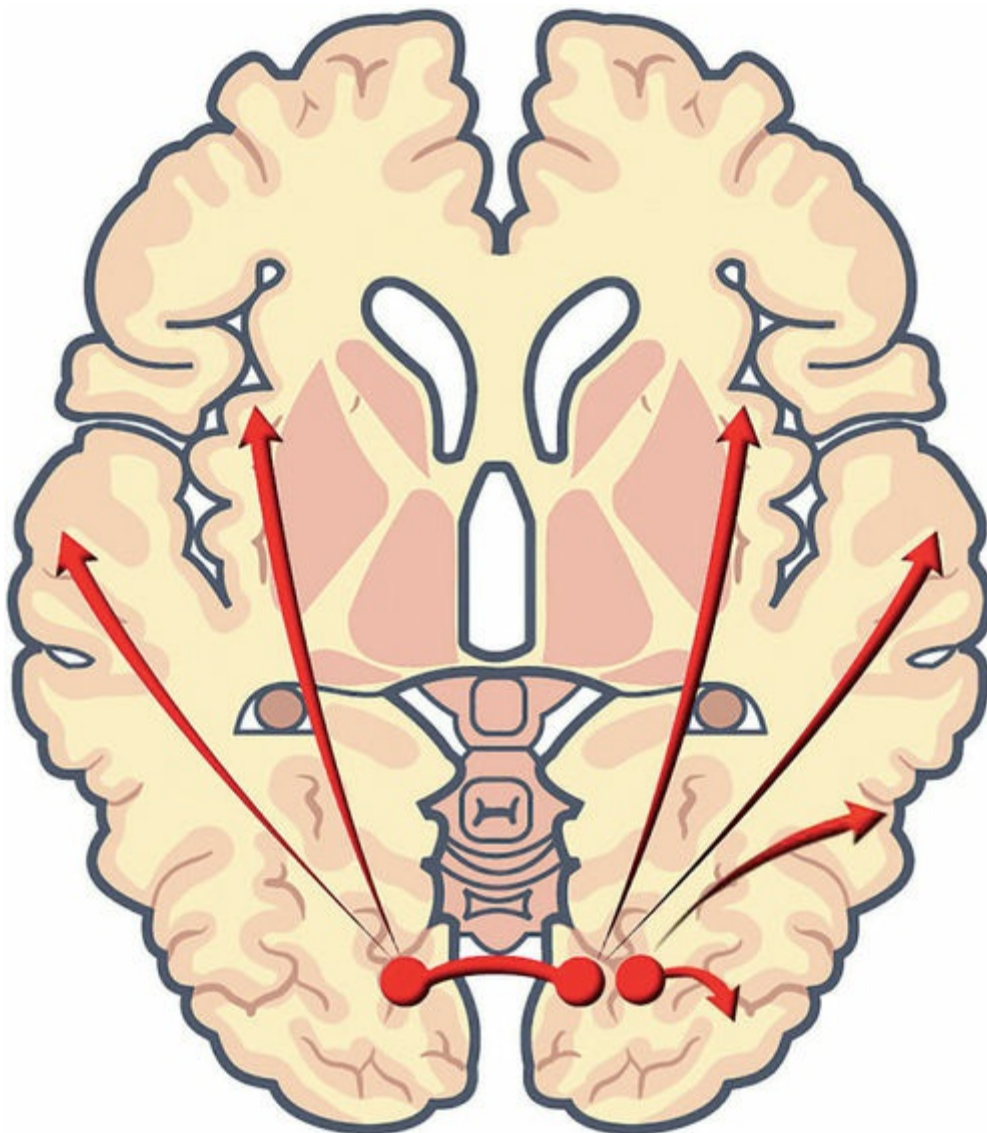


FIGURA 54.3 Crises focais podem-se propagar e envolver amplas áreas de ambos os hemisférios cerebrais, evoluindo para crises epilépticas bilaterais, convulsivas.

Foram feitas as seguintes alterações específicas na Classificação das Crises Epilépticas de 1981 ([Berg et al., 2010](#)).

1. Crises neonatais não são consideradas entidades separadas. As crises em neonatos podem ser classificadas no esquema proposto abaixo.
2. A subclassificação prévia das crises de ausência foi alterada de forma a se tornar mais simples. São agora reconhecidas as crises de ausência mioclônicas e as mioclonias palpebrais.
3. Os espasmos não eram explicitamente reconhecidos na Classificação das Crises Epilépticas de 1981. Eles agora foram incluídos na Classificação. O termo “espasmos epilépticos”, o qual inclui os espasmos infantis, foi previamente reconhecido ([Blume et al., 2001](#)). Como os espasmos podem continuar ou até mesmo ocorrer de novo após o período da lactância ([Camfield et al., 2003](#); [Goldstein e Slomski, 2008](#)), foi adotado o termo mais genérico, “espasmos epilépticos”. Não se sabe se os espasmos deveriam ser classificados como focais, generalizados, ou ambos, e assim, eles foram individualizados em seu próprio grupo sob o termo “Sem concordância sobre como caracterizar ou classificar”.
4. Para crises focais, eliminou-se a classificação de diferentes tipos de crises (como crises parciais

simples e complexas). É importante, no entanto, reconhecer que o comprometimento da consciência ou alerta ou outras características discognitivas bem como a localização e a progressão dos eventos ictais podem ser de importância fundamental na avaliação de pacientes individuais e para propósitos específicos (como, por exemplo, para realizar o diagnóstico diferencial entre eventos não epiléticos e crises epiléticas, ensaios randomizados, cirurgia). Esta recomendação não impede a descrição das crises focais de acordo com estas e outras características (ver abaixo).

5. Crises mioclono-atônicas (previamente referidas como “crises mioclono-astáticas”) são agora reconhecidas.

A [Tabela 54.1](#) alista os tipos reconhecidos de crises epiléticas.

Tabela 54.1

Classificação das crises epiléticas^{*}

Crises generalizadas
Tônico-clônicas (em qualquer combinação)
Ausências – Típicas - Atípicas - Ausências com características especiais - Ausências mioclônicas - Mioclonias palpebrais
Mioclônicas – Mioclônicas - Mioclônicas-atônicas - Mioclônicas-tônicas
Clônicas
Tônicas
Atônicas
CRISES FOCAIS
Sem Concordância Como Caracterizar Ou Classificar
Espasmos epiléticos

^{*} As crises epiléticas que não puderem ser diagnosticadas em uma das características acima devem ser consideradas não classificadas até que informações ulteriores permitam que as mesmas sejam diagnosticadas acuradamente. No entanto, esta não é considerada uma categoria separada na classificação.

Descritores das crises epiléticas focais: Por razões pragmáticas e para facilitar a continuidade da Classificação das Crises Epiléticas de 1981, os descritores das crises focais podem ser usados, individualmente ou em combinação com outras características, dependendo do propósito. Alistamos *exemplos* escolhidos para facilitar a continuidade do documento de 1981 retirados do Glossário de Semiologia Ictal ([Blume et al., 2001](#)) ([Tabela 54.2](#)). A Classificação do *status epilepticus* merecerá um relato separado no futuro.

Tabela 54.2

Descritores das crises epiléticas focais de acordo com o grau de comprometimento durante a crise epilética^{*}

- Sem comprometimento da consciência ou alerta
+ Com componentes motores ou autonômicos observáveis. Estas características correspondem grosseiramente ao conceito de "crise parcial simples". "Focais motoras" e "autonômicas" são termos que podem ser adequadamente acrescidos a este conceito dependendo das manifestações críticas
+ Apenas com fenômenos sensitivossensoriais subjetivos ou fenômenos psíquicos. Este tópico corresponde ao conceito de uma aura, termo aceito pelo Glossário de 2001
- Com comprometimento da consciência ou alerta
Este enunciado corresponde grosseiramente ao conceito de crise parcial complexa. "Discognitivo" é o termo sugerido para este conceito (Blume <i>et al.</i> , 2001)
- Evoluindo para uma crise epilética bilateral, convulsiva" (incluindo componentes tônicos, clônicos ou tônico-clônicos)

^{*} Esta expressão substitui o termo "crise secundariamente generalizada."

Fara mais descritores os quais foram claramente definidos e recomendados, ver Blume *et al.*, 2001.

^{**} O termo "convulsivo" foi considerado um termo leigo no Glossário; contudo, a Comissão reconheceu que pelo seu amplo uso em Medicina e por ser facilmente traduzido em várias línguas, ele deverá ser mantido.

- Surge uma nova definição de crises epiléticas focais e generalizadas.
- Foram abolidos os termos *crises parciais simples* e *crise parciais complexas*. Crises parciais simples devem ser denominadas agora, crises focais sem perda da consciência ou alerta.
- Crises focais devem ser subdivididas em apenas dois grupos: o das crises com sinais motores ou autonômicos observáveis e o das crises com fenômenos sensitivossensoriais ou psíquicos subjetivos.
- Crises parciais complexas devem ser denominadas crises com perda da consciência ou alerta ou discognitivas.

Causas subjacentes (etiologia)

Em substituição aos termos **idiopático, sintomático e criptogênico**, utilizados na Classificação das Epilepsias e Síndromes Epiléticas de 1989 (Commission, 1989), a proposição de 2010 recomenda os três seguintes termos seguidos dos seus conceitos.

1. **Genética.** O conceito de epilepsia genética é o de que a epilepsia é, no estado atual de nosso conhecimento, o resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido no qual as crises são o sintoma fundamental do distúrbio. O conhecimento relativo à contribuição da genética pode ter sido originado de estudos genéticos moleculares específicos que tenham sido replicados e se tornado a base para o diagnóstico de testes genéticos diagnósticos (como, por exemplo, a alteração no SCN1A- Canal de Sódio 1A e a síndrome de Dravet) ou presumido através de estudos das famílias afetadas. A designação da natureza do distúrbio como sendo fundamentalmente genético não exclui a possibilidade de que fatores ambientais (externos ao indivíduo) possam contribuir para a expressão da doença. Atualmente, não há conhecimento suficiente para suportar fatores ambientais específicos como causas ou como fatores contribuintes para a expressão destas formas de epilepsia.
2. **"Estrutural/metabólica".** Conceitualmente, neste grupo se incluem condições estruturais, metabólicas ou doenças associadas ao risco aumentado de desenvolver epilepsia em estudos apropriadamente desenhados. Lesões estruturais compreendem as lesões adquiridas como as lesões vasculares, traumáticas e infecciosas. Podem também ter origem genética (como, por exemplo, a esclerose tuberosa e várias malformações do desenvolvimento cortical); no entanto, segundo o nosso conhecimento atual, há um distúrbio separado interposto entre o defeito genético e a epilepsia.

3. “**Causa desconhecida**”. Significando que a natureza da causa subjacente é ainda desconhecida. Neste caso, pode ser que o fator causal seja fundamentalmente um defeito genético ou que a epilepsia seja a consequência de um distúrbio ou uma condição isolada, ainda não reconhecida.

Doenças, Síndromes e Epilepsias

Doença versus síndrome: Embora existam razões para que sejam distinguidos os conceitos de doença e de síndrome, estes termos não são utilizados de forma consistente em Medicina. Por esta razão foi decidido pela Comissão ***não insistir da distinção entre doença e síndrome em epilepsia no presente momento***, embora cada um destes termos ou mesmo os dois têm sido e continuarão a ser utilizados dependendo do contexto e do hábito.

Síndromes eletroclínicas: A proposta de 2010 preconiza que o uso do termo “síndrome” seja restrito ao grupo de entidades clínicas que são claramente identificadas por um grupo de características eletroclínicas. As epilepsias de pacientes que não preencherem os critérios de uma síndrome eletroclínica podem ser descritas por vários fatores clinicamente relevantes (p. ex.: etiologia conhecida, tipos de crises epiléticas, etc.). O conjunto destes dados, no entanto, não permitem um diagnóstico preciso (sindrômico) do tipo de epilepsia destes pacientes.

Uma síndrome eletroclínica é um complexo que engloba as características clínicas, sinais e sintomas que, juntos, definem um distúrbio epilético distinto, clinicamente reconhecível.

Constelações: Além do conceito de síndromes eletroclínicas, na caracterização das quais há fortes componentes genéticos e do desenvolvimento, há um número de entidades que não se distinguem como síndromes eletro-clínicas segundo o conceito destas últimas entidades, mas representam *constelações* de características clinicamente distintas. Trata-se de formas de epilepsia distintas baseadas em lesões específicas e a distinção destas características como uma *constelação* pode ter importância no tratamento, particularmente no tratamento cirúrgico. Estas incluem a **esclerose mesial do lobo temporal** (com esclerose hipocampal), o **hamartoma hipotalâmico com crises gelásticas**, a **epilepsia com hemiconvulsão e hemiplegia** e a ‘**síndrome**’ de Rasmussen. A idade de apresentação da epilepsia não é uma das características utilizadas para a caracterização destes distúrbios; eles apresentam, entretanto, características suficientemente distintas para serem reconhecidos como entidades diagnósticas específicas. Se estas constelações serão ou não consideradas “síndromes eletroclínicas” agora ou no futuro é uma questão de menor importância. Elas precisam ser reconhecidas pelos clínicos que tratam seus pacientes.

Há um grupo de epilepsias sintomáticas decorrentes de lesões bem definidas as quais cursam com manifestações clínicas e eletrográficas muito variáveis. O termo ‘*síndrome*’ que subentende características eletroclínicas relativamente homogêneas quanto à apresentação, evolução e prognóstico, não foi considerado adequado para estas situações heterogêneas. Para este grupo composto por sinais e sintomas de diferentes naturezas, a Comissão de Classificação da ILAE criou o termo “constelação” (Berg *et al.*, 2010).

Exemplos de constelações

A Comissão cita quatro exemplos de ‘constelações’: 1. a epilepsia por esclerose mesial temporal (esclerose hipocampal); 2. a epilepsia com hemiconvulsão e hemiplegia; 3. o hamartoma hipotalâmico e 4. a ‘síndrome’ de Rasmussen.

A epilepsia por esclerose mesial temporal (esclerose hipocampal)

Embora a epilepsia do lobo temporal relacionada à esclerose mesial temporal (esclerose hipocampal)

refratária tenha características relativamente estereotipadas que justificariam considerá-la uma 'síndrome' como: presença de evento precipitante inicial em 50% dos casos, intervalo latente, início de crises focais com comprometimento da consciência na segunda década da vida, intervalo silente e, então, crises refratárias associadas a déficit de memória material específico e transtornos psiquiátricos específicos (o mais comum é depressão), há ampla variação de manifestações e os sinais clássicos da esclerose hipocampal podem ser observados até mesmo em indivíduos assintomáticos ou com amplo espectro de gravidade nas crises epiléticas, nas outras manifestações clínicas e eletrográficas e nos exames complementares ([Figura 54.4](#)). Isto fez com que a Comissão de Terminologia da ILAE 2005-2009 incluísse a Epilepsia relacionada com a Esclerose Mesial Temporal entre as 'constelações'.

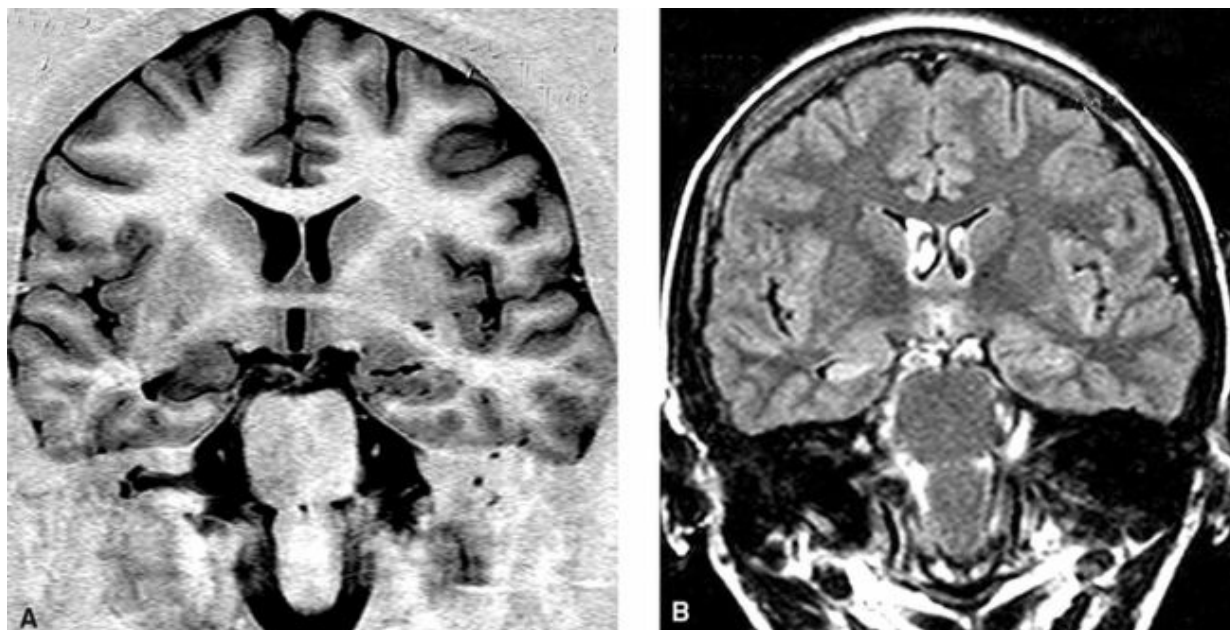


FIGURA 54.4 Imagem de ressonância magnética do encéfalo mostrando sinais de esclerose mesial temporal. Atrofia e hipossinal hipocampal em T1 (A) e hipersinal em FLAIR (B).

A epilepsia com hemiconvulsão e hemiplegia

A síndrome de Hemiconvulsão-Hemiplegia (HH) é caracterizada por crises hemiclônicas prolongadas seguidas de hemiplegia, muito frequentemente permanente, associada a extensa atrofia do hemisfério envolvido ([Figura 54.5](#)). Anos depois, têm início crises focais do lobo temporal ou da área motora configurando a epilepsia com hemiconvulsão e hemiplegia (Hemiconvulsão-Hemiplegia-Epilepsia: HHE). O eletroencefalograma mostra atenuação e alentecimento da atividade de base ipsilateral. Descargas epileptiformes são demonstradas no lado ipsilateral ou, dependendo da propagação para o hemisfério não lesado, do lado contralateral.

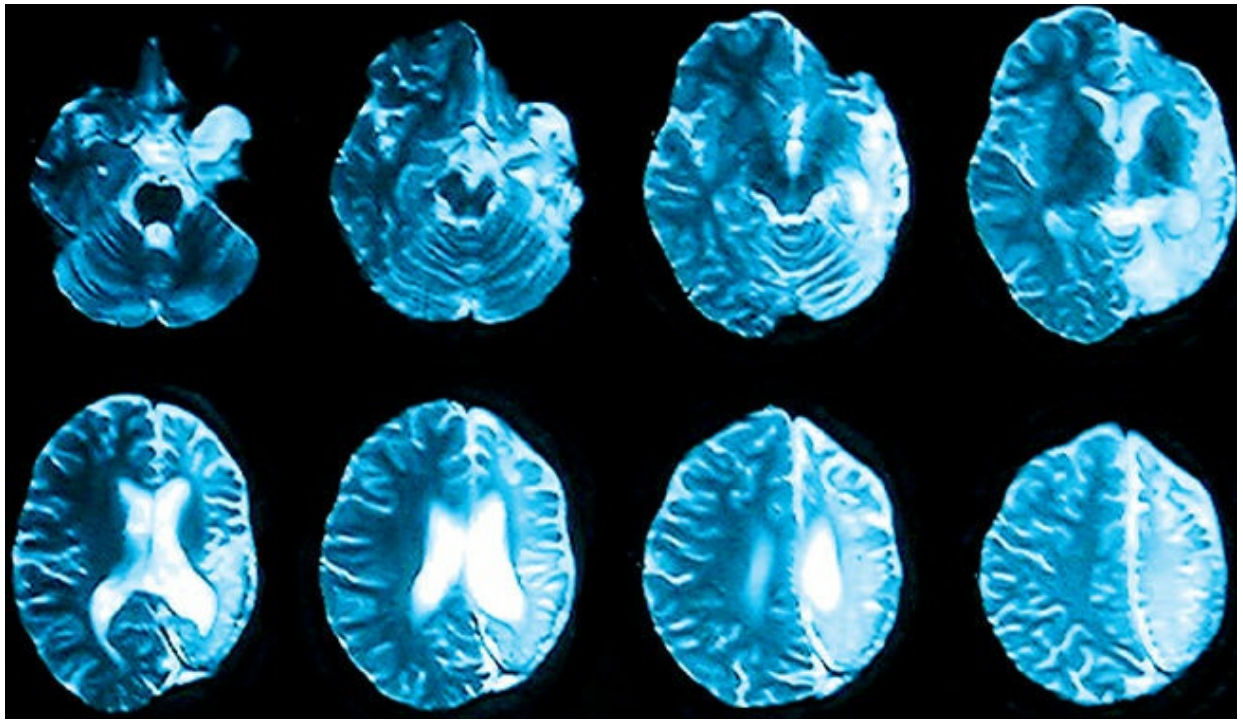


FIGURA 54.5 Ressonância magnética do encéfalo mostrando atrofia do hemisfério esquerdo decorrente de estado de mal febril na infância com crise dimidiada à direita em adolescente com a síndrome de Hemiconvulsão-Hemiplegia.

Crises gelásticas associadas ao hamartoma hipotalâmico

O hamartoma hipotalâmico (Fig. 54.6) é o selo patológico de um espectro amplo de condições epiléticas, as quais abrangem desde formas muito leves de epilepsia em indivíduos intelectualmente normais nos quais as crises são caracterizadas por necessidade imperiosa de rir até uma síndrome grave iniciada precocemente de crises gelásticas e puberdade precoce evoluindo para encefalopatia epilética. O termo 'gelástico' é originado da palavra grega *gelos* que significa alegria, uma expressão relacionada com a manifestação de riso durante a crise. Crises generalizadas, focais ou ambas, desenvolvem-se em quase todos os casos. Estudos neurofisiológicos e de neuroimagem funcional têm demonstrado que o tecido hamartomatoso é o responsável pela geração das crises e pelo processo de epileptogênese secundária. Hamartoma hipotalâmico é um dos exemplos da adição da afirmação '*Crises focais podem-se originar em estruturas subcorticais*' à definição de crises focais na proposta de Classificação de 2010 da ILAE.

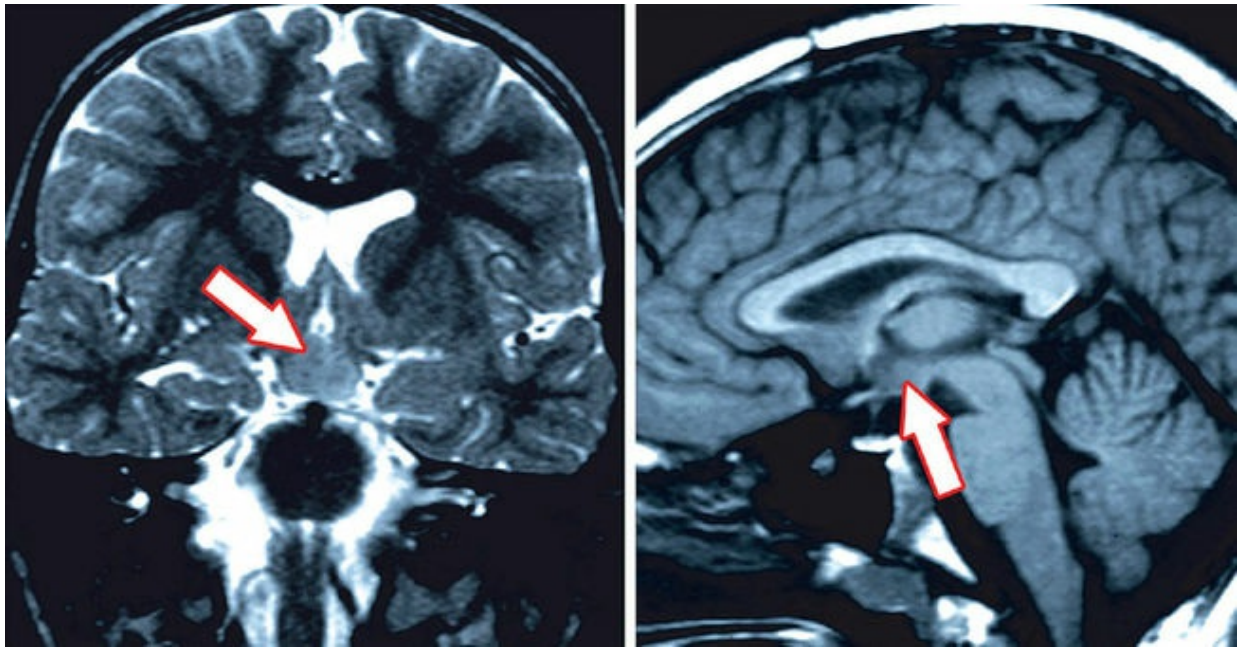


FIGURA 54.6 Hamartoma hipotalâmico em paciente com crises gelásticas.

A 'síndrome' de Rasmussen

A 'síndrome' de Rasmussen (Fig. 54.7) acomete principalmente crianças e cursa com deterioração neurológica progressiva que inclui hemiparesia, deterioração mental, disfasia, hemianopsia e outros sinais de envolvimento de diferentes áreas cerebrais decorrente de atrofia cerebral lentamente progressiva e quadro anatomopatológico sugestivo de infecção viral caracterizado pela presença de nódulos microgliais e infiltrado linfomonocitário perivascular, localizados principalmente no córtex, perda neuronal e gliose sem corpúsculos de inclusão citoplasmáticos ou nucleares. Sua etiologia é desconhecida.

Epilepsias estruturais/metabólicas: O próximo grupo inclui epilepsias secundárias a *lesões ou condições estruturais ou metabólicas específicas* as quais, em nosso conhecimento atual, não se encaixam em um padrão eletroclínico específico, embora isto possa mudar no futuro. Assim, estas entidades apresentam um nível de especificidade menor do que o dos dois grupos anteriores.

Epilepsias de causa desconhecida: Aquelas epilepsias denominadas no passado "criptogênicas" agora deverão ser chamadas de *causa "desconhecida"*.

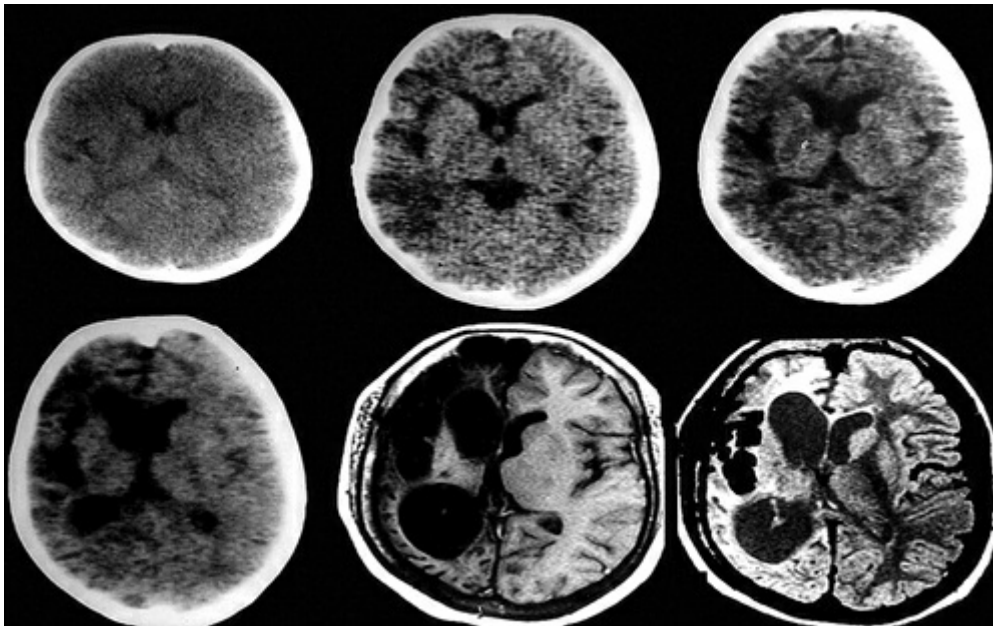


FIGURA 54.7 'Síndrome' de Rasmussen. Sequência de imagens (tomografia e ressonância magnética de crânio) mostrando atrofia progressiva do hemisfério cerebral direito em paciente com 16 anos com síndrome de Rasmussen cujas crises epiléticas tiveram início aos 4 anos.

Dimensões para classificar as epilepsias e organizar a informação

Na classificação das síndromes será abandonada a dicotomia entre síndromes focais e generalizadas, ou seja, "epilepsias focais ou generalizadas". A intenção disto é separar as manifestações eletroclínicas da patologia subjacente a elas.

A caracterização de cada síndrome e de cada paciente é realizada através da avaliação de várias características as quais são rotineiramente avaliadas em qualquer paciente e são características essenciais na distinção entre as síndromes estabelecidas. Estas incluem a idade de início, os antecedentes cognitivos e de desenvolvimento e suas consequências, os exames motor e sensorial, as características eletrográficas, os fatores precipitantes ou desencadeadores, os padrões da ocorrência de crises com relação ao sono.

Evolução natural do distúrbio: Entre as várias dimensões que podem ser usadas para organizar formas de epilepsia, a evolução "natural" é enfatizada aqui pela sua considerável importância em refletir nossa compreensão crescente da natureza integral das epilepsias.

Encefalopatia epilética: O conceito de encefalopatia epilética tem sido cada vez mais aceito e usado. Foi formalmente reconhecido na revisão de 2006 ([Engel, 2006](#)) e agora é definido neste documento. O conceito de encefalopatia epilética compreende a noção de que a atividade epileptiforme por si pode contribuir para o comprometimento cognitivo e comportamental grave, além do esperado pela patologia subjacente (como as malformações do desenvolvimento cortical) e que estas podem piorar com o tempo. Este comprometimento podem ser global ou mais seletivo e pode ocorrer sob a forma de um espectro de gravidade. Embora algumas síndromes sejam frequentemente referidas como encefalopatias epiléticas, os efeitos encefalopáticos das crises epiléticas e das epilepsias podem ser associados a qualquer forma de epilepsia.

Encefalopatia epilética

Uma encefalopatia epilética é uma síndrome eletroclínica associada à probabilidade muito elevada de

que o indivíduo desenvolverá características encefalopáticas que se apresentarão ou tornar-se-ão piores após o início da epilepsia.

As encefalopatias epiléticas mais conhecidas e mais comuns são as síndromes de West e de Lennox-Gastaut, de Dravet, de Landau-Kleffner, de Doose e do padrão de ponta-onda contínua durante o sono lento

Encefalopatia com *Status Epilepticus* durante o Sono (ESES) ou Encefalopatia com Ponta-Onda Contínua durante o Sono é uma encefalopatia epilética com manifestações clínicas heterogêneas (distúrbios cognitivos, motores e comportamentais em diferentes associações e vários tipos de crises) relacionadas com um padrão EEG peculiar caracterizado por atividade paroxística significativamente ativada durante o sono lento – que é a condição de ponta-onda contínua ou *status epilepticus* durante sono (Fig. 54.8). Os mecanismos fisiopatogênicos subjacentes a esta condição ainda não são completamente conhecidos; dados recentes sugerem que a atividade EEG anormal durante o sono possa ser a causa dos sintomas clínicos típicos por interferir com as funções fisiológicas relacionadas com o sono e possivelmente os processos de neuroplasticidade responsáveis pelas funções corticais superiores como aprendizado e consolidação da memória. Como no mito de Penélope, a esposa de Ulisses, que durante o dia tecia a mortalha de Laerte seu sogro e à noite desmanchava o que tinha produzido, o que é produzido durante o dia em termos cognitivos será desfeito durante a noite (Tassinari et al., 2009).



FIGURA 54.8 EEG mostrando padrão de ponta-onda contínua durante o sono.

Outros conceitos e termos: Os termos, **catastrófico e benigno**, não são recomendados. Segundo a Comissão de Classificação o termo '**catastrófico**', tem forte conotação emocional e por isto não é

considerado apropriado para ser utilizado como um rótulo ou categoria diagnóstica. O segundo termo, **‘benigno’**, esconde o fato cada vez mais reconhecido da relação entre as epilepsias e uma ampla variedade de distúrbios cerebrais que incluem déficits cognitivo, comportamental e psiquiátrico além de morte súbita e suicídio. O termo benigno pode ser capcioso e levar médicos, pacientes e famílias despreparados, a não abordar estes distúrbios. Os nomes das síndromes não serão alterados; no entanto, a Comissão não endossa o uso dos termos catastrófico ou benigno como categorias para descrever ou classificar qualquer epilepsia ([Berg et al., 2010](#)).

Síndromes epiléticas benignas são aquelas que:

- a. Cursam com crises auto-limitadas que entram espontaneamente em remissão, independente do tratamento, ocorrem em determinadas idades, e o prognóstico é previsível na grande maioria dos casos;
- b. As consequências das crises epiléticas, quando presentes, não são incapacitantes no período ativo da atividade epilética. Isto não exclui os riscos aumentados de distúrbios comportamentais e cognitivos sutis ou moderados antes, durante, ou se estendendo além da fase ativa das crises epiléticas;

O conhecimento atual da coexistência de comorbidades cognitivas e comportamentais, distúrbios psiquiátricos, migrânea e mesmo morte súbita, as quais podem acompanhar qualquer tipo de epilepsia, o termo ‘benigno’ parece inapropriado, pois pode acarretar falsas esperanças e expectativas não realistas.

Uma organização temporária (“classificação”) das epilepsias

Desde a Classificação das Epilepsias de 1989 ([Commission, 1989](#)), não houve uma proposta de organização específica em uma classificação revisada. As várias formas de epilepsia (em todos os níveis de especificidade) serão organizadas de acordo com as dimensões que são mais relevantes para propósitos específicos. Serão as mesmas dimensões usadas na Classificação de 1989 (modo de início das crises, “etiologia” e idade de início das crises) em um arranjo hierárquico destas mesmas dimensões, em uma versão mais detalhada das mesmas, ou por um conjunto inteiramente diferente de dimensões, quando apropriado a determinado propósito. Por exemplo, na [Tabela 3](#) estão listadas as entidades aceitas pela Força Tarefa em Classificação e Terminologia ([Engel, 2006](#)) de acordo com seu nível de especificidade e dentro daquelas designações, **por idade de início** ([Tabela 54-3](#)).

Tabela 54.3

Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias

Síndromes eletro-clínicas listadas de acordo com a idade de início*

Período neonatal

- Epilepsia neonatal benigna familiar
- Encefalopatia mioclônica precoce
- Síndrome de Ohtahara

Lactância

- Epilepsia do lactente com crises parciais migratórias
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclônica do lactente
- Epilepsia infantil benigna
- Epilepsia infantil familiar benigna
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatia mioclônica em distúrbios não progressivos

Infância

Crises febris *plus* (pode ter início na lactância)
Síndrome de Panayiotopoulos
Epilepsia com crises mioclono-atônicas (anteriormente astáticas)
Epilepsia benigna com descargas centro-temporais
Epilepsia frontal noturna autossômica dominante
Epilepsia occipital de início na infância tardia (tipo Gastaut)
Epilepsia com ausências mioclônicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatia epiléptica com descargas de ponta-onda contínuas durante o sono
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia ausência da infância

Adolescente-Adulto

Epilepsia ausência juvenil
Epilepsia mioclônica juvenil
Epilepsia com crises tônico-generalizadas apenas
Epilepsias mioclônicas progressivas
Epilepsia parcial autossômica dominante com manifestações auditivas
Outras epilepsias do lobo temporal familiares

Epilepsias relacionadas com a idade menos específicas

Epilepsia focal familiar com focos variáveis
Epilepsias reflexas

Constelações distintas

Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal
Síndrome de Rasmussen

Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico

Hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia

Epilepsias que não se encaixam em qualquer uma destas categorias diagnósticas, podem ser distinguidas, primeiro, com base na presença ou ausência de lesão estrutural conhecida ou condição metabólica (causa presumida), e depois, com base no modo primário de início das crises (generalizadas *versus* focal)

Epilepsias atribuídas a e organizadas por causas estruturais-metabólicas

Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heterotopias, etc)

Síndromes neurocutâneas (complexo da esclerose tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, etc.)

Tumores

Angiomas

Insultos perinatais

Acidentes vasculares

Etc.

Epilepsias de causas desconhecidas

Condições com crises epiléticas que não são tradicionalmente classificadas como formas de epilepsia *per se*

Crises neonatais benignas

Crises febris

** Algumas vezes referida como Epilepsia com *Status Epilepticus* durante o Sono (ESES).

* A organização das síndromes eletro-clínicas não reflete a etiologia.

REFERÊNCIAS

- Berg, AT, Berkovic, SF, Brodie, MJ, Buchhalter, J, Cross, JH, van Emde Boas, W, Engel, J, French, J, Glauser, TA, Mathern, GW, Moshé, SL, Nordli, D, Plouin, P, Scheffer, IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676–685.
- Blume, WT, Luders, HO, Mizrahi, E, Tassinari, C, van Emde Boas, W, Engel, J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42(9):1212–1218.
- Camfield, P, Camfield, C, Lortie, A, Darwish, H. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia*. 2003; 44:1592–1595.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22:489–501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30:389–399.
- Engel, J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796–803.
- Engel, J, Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*. 2006; 47:1558–1568.
- Fisher, RS, Boas, WVE, Blume, W, Elger, C, Genton, P, Lee, P, Engel, J, Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46:470–472.
- Goldstein, J, Slomski, J. A variety of etiologies and associated syndromes. *J Child Neurol*. 2008; 23:407–414.
- Lüders, H, Acharya, J, Baumgartner, C, Benbadis, S, Bleasel, A, Burgess, R, Dinner, DS, Ebner, A, Foldvary, N, Geller, E, Hamer, H, Holthausen, H, Kotagal, P, Morris, H, Meencke, HJ, Noachtar, S, Rosenow, F, Sakamoto, A, Steinhoff, BJ, Tuxhorn, I, Wyllie, E. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998; 39:1006–1013.
- Tassinari, CA, Cantalupo, G, Rios-Pohl, L, Della Giustina, E, Rubboli, G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “The Penelope syndrome”. *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl7):S4–S8.

CAPÍTULO 55

Etiologia e Investigação de Pacientes com Epilepsias

Fernando Cendes

As epilepsias apresentam grande variedade de etiologias e muitas vezes são multifatoriais (Berg *et al.*, 2010). Portanto, a investigação das causas subjacentes das epilepsias vai depender do contexto clínico, sobretudo do tipo de síndrome, da idade, dos tipos de crise, de presença ou não de retardo mental, de doenças associadas, entre outros fatores.

A maior parte das síndromes genéticas e das doenças metabólicas ocorrem com crises epiléticas, porém, em geral, estas não são as principais manifestações. e a investigação é guiada por outros sinais e sintomas que estão fora do objetivo deste capítulo.

Há uma revisão atual sobre testes genéticos em epilepsias no artigo da comissão de genética da ILAE (Ottman *et al.*, 2010).

Neste capítulo, abordaremos o uso do eletroencefalograma e da neuroimagem na investigação das epilepsias.

ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)

O EEG no diagnóstico das epilepsias é fundamental, porque oferece sinais de distúrbio epileptiforme causado por disfunção neuronal durante o período em que o paciente encontra-se assintomático, isto é, entre crises (Gloor, 1985), ou durante o período ictal (registro de crises).

A diferenciação entre elementos epileptiformes e não epileptiformes nem sempre é simples, e um dos fatores mais importantes para isso é provavelmente a experiência do eletroencefalografista. Não obstante a grande variabilidade na apresentação dos diversos tipos de ondas cerebrais, alguns critérios morfológicos podem ajudar na diferenciação entre atividade epileptiforme ou não epileptiforme (Gloor, 1985; Tabela 55.1 e Figura 55.1).

Tabela 55.1

Características da atividade epileptiforme

Simetria versus assimetria da onda: ondas agudas e espículas epileptiformes têm ascensão aguda e a segunda fase (descida) mais lenta conferindo aspecto assimétrico entre os dois lados da onda. Ondas agudas não epileptiformes são simétricas quanto à duração da fase de subida e descida.

- **Ondas agudas e espículas epileptiformes são seguidas frequentemente por ondas lentas**, com a mesma polaridade ou polaridade oposta.
- **Ondas agudas e espículas epileptiformes geralmente são bifásicas ou trifásicas**, enquanto a atividade não epileptiforme é monofásica.
- **Ondas agudas e espículas epileptiformes têm duração diferente da atividade de fundo normal do paciente**, sendo mais alta ou mais baixa.

- A atividade de fundo próxima da atividade epileptiforme geralmente é perturbada, formando um “campo” ao redor das ondas agudas.

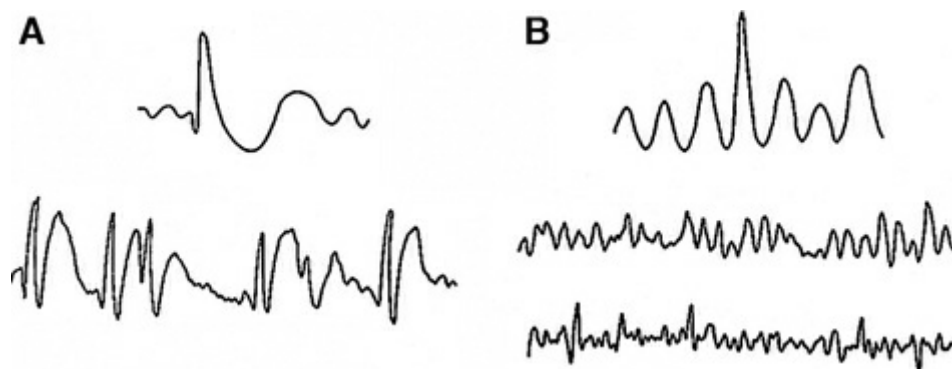


FIGURA 55.1 A. ondas agudas não epileptiformes são simétricas quanto à duração da fase de subida e descida; B. Ondas agudas e espículas epileptiformes têm ascensão aguda e a segunda fase (descida) mais lenta conferindo aspecto assimétrico entre os dois lados da onda.

O registro de atividade epileptiforme interictal é resultante da soma de vários potenciais pós-sinápticos, inibitórios e excitatórios, ou seja, de um grupo grande de neurônios. A redução da negatividade intracelular devido ao influxo de Na^+ chama-se despolarização. Durante uma descarga epileptiforme, a membrana celular próxima do corpo neuronal atinge voltagens altas, que produz despolarização relativamente prolongada e provoca um potencial de ação. Neste momento, o EEG de escalpo registra atividade espicular (Browne e Holmes, 1997). Após a despolarização, segue-se a hiperpolarização, em que a relativa positividade intracelular é substituída por negatividade, pelo influxo de Cl^- e saída de K^+ . A hiperpolarização limita a duração do paroxismo interictal, e observa-se, no registro eletroencefalográfico, uma onda lenta (Browne e Holmes, 1997).

O EEG interictal pode ser útil no diagnóstico das epilepsias, entretanto, mesmo quando há o registro de atividade epileptiforme inequívoca, o achado não é suficiente para estabelecer, sem correlação com o quadro clínico, o diagnóstico de epilepsia. Do mesmo modo, um traçado eletroencefalográfico normal não afasta o diagnóstico de epilepsia.

O distúrbio epileptiforme pode ser localizado (ou focal) ou generalizado. As anormalidades no EEG ajudam a definir a classificação de crises e síndromes epiléticas. A seguir, abordaremos as alterações interictais nos principais tipos de epilepsia e síndromes eletroclínicas.

Atividade epileptiforme interictal focal

Epilepsia benigna com paroxismos centrotemporais (anteriormente denominada “epilepsia Rolândica”): o EEG mostra espículas ou ondas agudas de alta amplitude, seguidas por ondas lentas, máximas nas regiões centrotemporais (T3, T4, C3, C4). Podem ser unilaterais ou bilaterais, síncronas ou independentes. É um exemplo de dipolo horizontal, ou tangencial, pois a origem do foco localiza-se na profundidade de um sulco, e a disposição neuronal torna possível a captação das duas extremidades do dipolo, positiva e negativa. Na montagem referencial com a média, observam-se potenciais positivos nos eletrodos anteriores, e negativos nos eletrodos posteriores. A atividade de fundo é normal, entretanto, pode ser observada uma pseudolentificação focal, caracterizada por ondas lentas focais

acompanhando os paroxismos epileptiformes nas regiões centrotemporais. O sono ativa de modo marcante a atividade interictal. Fotoestimulação e hiperventilação não alteram o traçado.

Epilepsia benigna com paroxismos occipitais: o traçado mostra espículas ou ondas agudas de alta amplitude, seguidas por ondas lentas, máximas nas regiões posteriores, sobretudo nos eletrodos occipitais (O1 e O2). Podem ser unilaterais ou bilaterais, síncronas ou independentes; apresentam ativação pelo sono, e são bloqueadas pela abertura ocular. Após o fechamento ocular, devem reaparecer dentro de 20 segundos. Fotoestimulação intermitente pode atenuar a atividade epileptiforme interictal, mesmo com os olhos fechados, provavelmente por produzir aferências luminosas nas regiões occipitais. A atividade de base é normal.

Epilepsia do lobo temporal: o traçado mostra ondas agudas de baixa a média amplitude, ou ondas lentas, isoladas ou em trens, nos eletrodos temporais (F7, F8, T3, T4, T5, T6), zigomáticos ou esfenoidais. Podem ser unilaterais ou bilaterais, associadas à atividade de fundo normal ou com lentificação em região(ões) temporal(is). Hiperventilação pode acentuar a anormalidade lenta, não epileptiforme. Fotoestimulação não altera o traçado. Atividade delta rítmica nas regiões temporais tem valor localizatório e representa anormalidade epileptiforme focal distante dos eletrodos de escalpo (Gambardella *et al.*, 1995).

Epilepsia do lobo frontal: geralmente o traçado mostra atividade epileptiforme na região frontal, entretanto muitas vezes o traçado interictal é normal, ou o registro de atividade epileptiforme frontal é escasso. Também pode ser observada atividade epileptiforme generalizada, precedida ou não por atividade focal frontal (bissincronia secundária). Bissincronia secundária refere-se a um paroxismo de atividade epileptiforme generalizada com origem focal, ou seja, a propagação desta atividade epileptiforme focal foi tão rápida que não foi possível registrar o componente focal adequadamente. Esta descarga generalizada pode ocorrer em qualquer tipo de epilepsia parcial, porém é mais comum na epilepsia do lobo frontal.

A descarga generalizada observada na bissincronia secundária pode ser precedida por anormalidades focais, o que ajuda estabelecer o diagnóstico diferencial entre atividade epileptiforme focal e generalizada. Contudo, nem sempre esta diferenciação pode ser estabelecida com segurança. Uma das maiores dificuldades é que, assim como na epilepsia do lobo frontal, as epilepsias primariamente generalizadas também apresentam predomínio da atividade epileptiforme generalizada nas regiões anteriores do cérebro. Por outro lado, pacientes com epilepsia primariamente generalizada podem apresentar “pseudofocalidades”, sobretudo quando em uso de medicação antiepiléptica. De modo geral, apenas quando o paroxismo generalizado é precedido por pelo menos duas ou três espículas ou ondas agudas focais, pode-se estabelecer com mais segurança que se trata de bissincronia secundária.

Atividade epileptiforme interictal focal pode ser observada em diversas regiões cerebrais. Quando esta atividade ocorre de modo rítmico (descarga epileptiforme rítmica), por vezes quase contínua, ela caracteriza um padrão frequentemente encontrado em pacientes com displasia cortical focal.

Gambardella *et al.* (1996) estudaram os achados eletroencefalográficos de pacientes com displasia cortical focal ou hemimegalencefalia e demonstraram que descargas epileptiformes rítmicas registradas no EEG de escalpo apresentam estreita relação com as descargas epileptiformes contínuas observadas na eletrocorticografia realizada durante a cirurgia em pacientes com displasia cortical focal (Gambardella *et al.*, 1996).

Atividade epileptiforme interictal generalizada

Encefalopatia mioclônica severa do lactente (síndrome de Dravet): no início, o traçado pode ser normal, porém, em seguida, mostra lentificação e desorganização da atividade de fundo, e complexos

espículas ou poliespícula-ondas lentas irregulares, generalizadas, podendo haver atividade epileptiforme focal ou multifocal associada.

Síndrome de West: o traçado mostra desorganização da atividade de fundo caracterizada por ondas lentas na faixa delta de alta amplitude, associadas a espículas e ondas agudas, seguidas ou não de ondas lentas, multifocais ou generalizadas, também de alta amplitude. Este padrão é entremeado por surtos de espículas e complexos onda aguda-onda lenta generalizados, seguidos de depressão difusa do traçado (surto-supressão) com duração variável. Este conjunto de anormalidades caracteriza um padrão denominado **hipsarritmia**.

Síndrome de Lennox-Gastaut: o traçado mostra lentificação e desorganização da atividade de fundo, associadas a complexos espícula-onda lenta, lentos ($< 2,5$ Hz), generalizados, de alta amplitude, muito frequentes, e atividade epileptiforme multifocal associada. No sono ocorrem paroxismos de espículas rítmicas, generalizadas, com duração de poucos segundos.

Epilepsia mioclônico-astática: o traçado pode ser normal no início do quadro, entretanto, a atividade de fundo é substituída por ondas na frequência de 4 a 7 Hz, de média amplitude, com predomínio parietal (**ritmo de Dooze**). A atividade epileptiforme é caracterizada por complexos de espículas-onda lenta, na frequência de 2 a 3 Hz. A distinção entre epilepsia mioclônico-astática e síndrome de Lennox-Gastaut nem sempre é fácil (Dooze, 1992).

Epilepsia/ausência infantil: o traçado mostra complexos espícula-onda lenta, de alta amplitude, regulares, generalizados (máximos nas regiões anteriores), na frequência de 3 Hz, com duração de poucos segundos. Pode ser difícil diferenciar atividade ictal de interictal quando as crises são breves. É importante testar o nível de consciência do paciente durante descargas mais prolongadas. Os últimos complexos de paroxismos maiores que 2 ou 3 segundos podem ser um pouco mais lentos, até 2,5 Hz. Hiperventilação exacerba essa anormalidade, podendo desencadear crises. Esta é uma das poucas epilepsias idiopáticas em que há correlação entre melhora clínica produzida pelo tratamento com droga antiepiléptica e normalização do traçado eletroencefalográfico. A atividade de base é normal.

Epilepsia/ausência juvenil: o traçado é semelhante ao da epilepsia/ausência infantil, entretanto, os complexos podem ser um pouco mais rápidos, em torno de 4 Hz.

Epilepsia mioclônica juvenil: o traçado mostra paroxismos de complexos poliespículas seguidas de ondas lentas, irregulares e generalizados, com predomínio nas regiões anteriores. Os complexos são de alta amplitude e na frequência de 4 a 6 Hz. Ondas agudas “focais” podem ser observadas, indicando pseudofocalidades. A atividade de fundo é normal. Privação de sono e fotoestimulação podem exacerbar as anormalidades e desencadear crises mioclônicas ou crise tônico-clônica generalizada.

Status epilepticus eletrográfico do sono/espícula-onda contínuas do sono lento: ainda não foi estabelecido se esse tipo de epilepsia representa uma entidade focal ou generalizada. O quadro é caracterizado inicialmente por crises epilépticas seguido pelo achado característico do eletroencefalograma – o traçado pobre em atividade epileptiforme durante a vigília apresenta ativação importante durante o sono com atividade epileptiforme contínua ($> 85\%$ do traçado) durante o sono lento. O quadro epileptiforme é acompanhado de deterioração cognitiva.

ATIVIDADE EPILEPTIFORME ICTAL

Eletrograficamente as crises podem ser muito variadas, e um dos aspectos comuns entre os vários tipos de crise é a ocorrência de atividade epileptiforme rítmica e prolongada. Não obstante algumas crises apresentarem duração muito breve, como, por exemplo, crises mioclônicas ou atônicas, grande parte das crises tem duração de vários segundos a alguns minutos. A maioria dos autores considera que um paroxismo de atividade rítmica com duração maior do que 10 segundos representa atividade

ictal, e, quando não há manifestação clínica evidente, esse evento é classificado como crise eletrográfica.

ATIVIDADE ANORMAL NÃO EPILEPTIFORME

Atividade lenta, abaixo de 8 Hz, teoricamente não deve estar presente no EEG de adultos durante vigília, exceto em pequenas quantidades nas regiões frontais e temporais. A presença de ondas lentas na faixa teta e delta, no EEG do adulto, deve ser avaliada com cautela, já que podem representar atividade patológica.

As alterações eletroencefalográficas podem ocorrer por mudança na frequência e na amplitude das ondas cerebrais. Alterações na frequência levam a atividade lenta ou a excesso de ritmos rápidos.

Atividade lenta

Este tipo de anormalidade inclui:

- Atividade que é anormalmente lenta para a idade do paciente.
- Atividade focal que é relativamente lenta em comparação com a área homóloga contralateral.

Lentificação é subdividida em atividade lenta de base, intermitente ou contínua.

Atividade lenta rítmica é um subgrupo da atividade lenta que é caracterizada por evidentes surtos de ondas lentas regulares (sinusoidais). Atividade lenta irregular na faixa delta indica geralmente lesão estrutural subcortical, e a redução de ritmos fisiológicos rápidos (alfa, fusos de sono) indica lesão cortical.

NEUROIMAGEM

Durante muitos anos as técnicas de diagnóstico em neurologia foram a anamnese detalhada e o exame físico meticuloso. A utilização desses princípios fundamentais auxiliava no diagnóstico da causa dos sintomas, entretanto, em muitos pacientes a natureza da lesão só era revelada na mesa de cirurgia ou na sala de autópsia. Os avanços tecnológicos trouxeram a arteriografia e a pneumoencefalografia, métodos invasivos que forneciam informações indiretas relacionadas com as lesões cerebrais. Cerca de 20 anos mais tarde, a tomografia computadorizada trouxe informações estruturais sem precedentes acerca das diversas patologias que acometem o sistema nervoso. Entretanto, nenhum avanço tecnológico foi mais importante para o diagnóstico de epilepsia do que o surgimento da ressonância magnética (RM).

Indicações

Todos os pacientes com epilepsia devem ser submetidos a exame de RM ou tomografia computadorizada, exceto aqueles com formas típicas de epilepsia generalizada primária (p. ex.: epilepsia mioclônica juvenil, ausência da infância) ou epilepsias parciais benignas da infância com clínica e EEG característicos e resposta adequada às drogas antiepiléticas (DAEs).

Existem duas situações básicas para a realização de exames de neuroimagem em pacientes com diagnóstico de epilepsia. A primeira se aplica a pacientes recém-diagnosticados e aqueles com epilepsia de longa data que ainda não foram devidamente investigados. A segunda se aplica a pacientes com epilepsia de difícil controle e, portanto, candidatos a tratamento cirúrgico ([Commission on Neuroimaging of the ILAE, 1997](#)). Mesmo pacientes com epilepsia parcial de longa duração sem etiologia definida devem ser submetidos a exame de neuroimagem. Oligodendrogliomas ou outros tumores de baixo grau podem ser encontrados em pacientes com história de epilepsia de mais de 20 anos de duração.

A prioridade deve ser dada a pacientes com alterações focais no exame neurológico. Exames de urgência (tomografia ou RM) devem ser realizados em pacientes que apresentam as primeiras crises com o aparecimento de déficits neurológicos focais, febre, cefaleia persistente, alterações cognitivas e história recente de trauma craniano. Crises parciais com início após os 40 anos de idade devem ser consideradas como possível indicação para exame de emergência.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada tem a vantagem de ser disponível na maioria dos serviços de médio porte e ter custo operacional relativamente baixo. Portanto, este é o exame de imagem ideal para urgências. A tomografia computadorizada pode detectar grande parte dos tumores, malformações arteriovenosas e malformações cerebrais extensas, acidentes vasculares, lesões infecciosas e é sensível para detecção de lesões calcificadas (neurocisticercose) e lesões ósseas. Ela é pouco sensível para detectar, de modo geral, pequenas lesões corticais e particularmente lesões na base do crânio, como nas regiões orbitofrontal e temporal medial. Pequenos gliomas de baixo grau geralmente não são detectados pela tomografia. A porcentagem total de sucesso da tomografia computadorizada na detecção de lesões em epilepsias parciais é baixa, cerca de 30%.

Ressonância magnética

A extraordinária capacidade de contraste inerente à RM é a principal diferença entre esta técnica e outras modalidades de imagem por raios X, como a tomografia computadorizada.

A investigação por neuroimagem tem importância fundamental no diagnóstico e no tratamento dos pacientes com epilepsia. A introdução da RM foi fundamental no diagnóstico e na compreensão das diferentes síndromes epiléticas. As imagens de RM tornam possível caracterizar a lesão quanto à sua natureza e comportamento evolutivo, isto é, pelo caráter progressivo (p. ex.: neoplasias, encefalite de Rasmussen) ou estático (p. ex.: lesões isquêmicas, malformações congênitas). No contexto de investigação para tratamento cirúrgico, a identificação de uma lesão intimamente associada à região de origem das crises tem sido associada a melhor prognóstico em relação ao controle das crises ([Cendes e Li, 2000](#)).

A investigação adequada do paciente com epilepsia de provável etiologia lesional requer a utilização de protocolos específicos, selecionados com base na identificação da região de início das crises por meio de métodos clínicos e neurofisiológicos. Para fins práticos, as epilepsias parciais são divididas em epilepsia do lobo temporal e epilepsias extratemporais. Esta distinção deve-se à relativa especificidade e consistência dos achados clínicos e patológicos (esclerose mesial temporal) ([Figuras 55.2 e 55.3](#)) observadas na epilepsia temporal quando comparada às epilepsias extratemporais ([Tabela 55.2](#)). Em casos de atrofia bilateral, ou de atrofas mais discretas, o estudo volumétrico pode ser útil.

Tabela 55.2

Alterações da RM características da esclerose mesial temporal

1. *Atrofia do hipocampo*: é a alteração mais sensível e específica da EMT. Esta anormalidade é determinada (qualitativamente) pela comparação da circunferência do hipocampo em cada lado e também pela avaliação cuidadosa do **formato** do corpo do hipocampo; que é oval em indivíduos normais, e na presença de EMT assume forma achatada, com o diâmetro lateromedial bem maior que o craniocaudal (**Figura 55.2**).
2. *Sinal T2 intenso*: geralmente é acompanhado de atrofia do hipocampo (**Figura 55.2**). É importante diferenciar o sinal T2 intenso das estruturas mediais do sinal produzido pela presença de líquido no corno temporal ou fissura coróideia, bem como de artefatos produzidos pela pulsação carotídea.
3. *Alteração da estrutura anatômica interna do hipocampo*: geralmente associada a atrofia do hipocampo, bem como com a presença de sinal T2 intenso. Observa-se aumento da fissura hipocampal (que normalmente é um espaço virtual) e perda da homogeneidade do tecido hipocampal decorrente do desarranjo das camadas (ou campos) neuronais do hipocampo (CA1, CA3, CA4). Este tipo de alteração é melhor observada em imagens T1 *inversion recovery* (**Figuras 55.2 e 55.3**). Excepcionalmente, este tipo de alteração pode ser encontrado em hipocampo com volume normal. Pode-se ainda observar alteração do eixo e do formato do hipocampo.
4. *Atrofia da porção anterior do lobo temporal*: o volume de substância branca é menor que o do lobo contralateral. Frequentemente não está presente em pacientes com EMT.
5. *Assimetria dos cornos temporais dos ventrículos laterais*: o tamanho dos cornos temporais é extremamente variável em indivíduos normais, existindo assim um alto risco de falsa lateralização. Além disso, se a lesão ocorre cedo na vida, há hipodesenvolvimento do lobo temporal e não necessariamente ocorre dilatação ventricular *ex vacuo*. Portanto, esse critério isoladamente não deve ser considerado como diagnóstico.

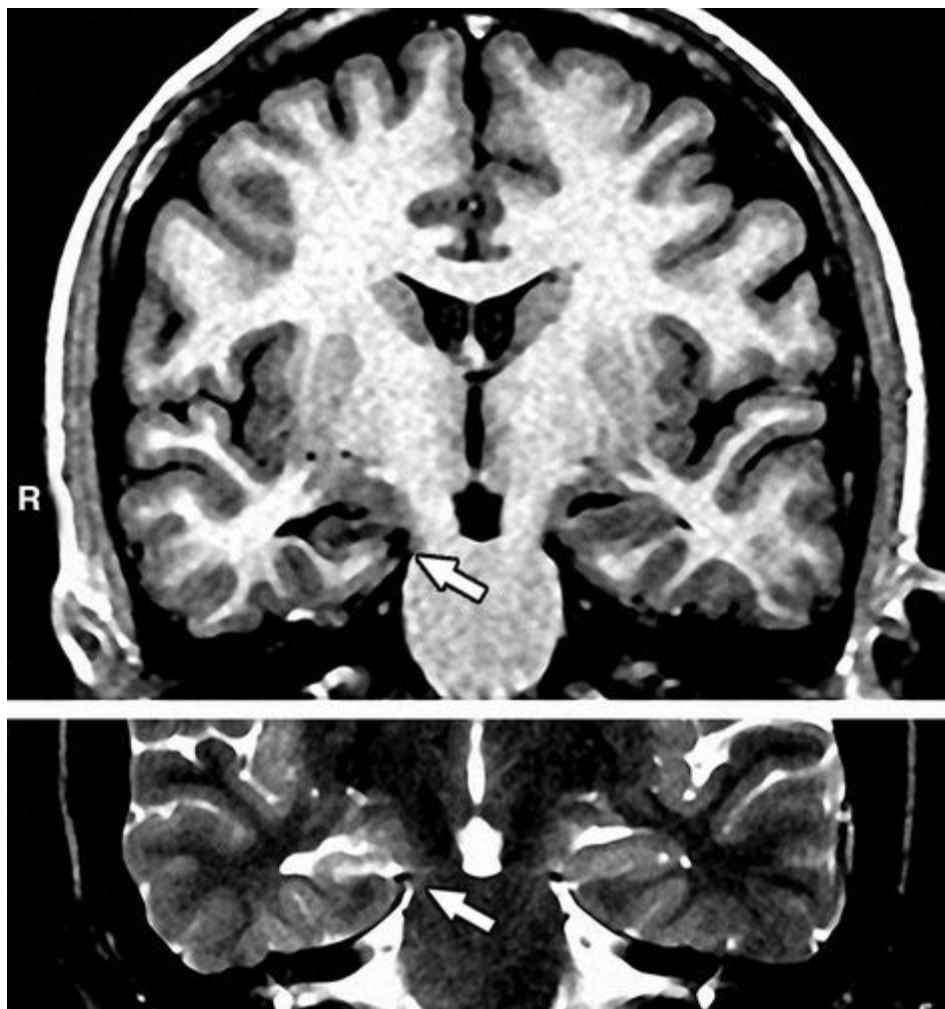


FIGURA 55.2 Imagem de RM coronal T1-*inversion recovery* (acima) e T2-ponderada (abaixo) mostrando atrofia hipocampal esquerda associada a alteração da morfologia e estrutura interna e hipersinal T2. Todos os sinais clássicos de EMT na RM. Paciente com epilepsia de lobo temporal mesial esquerda.

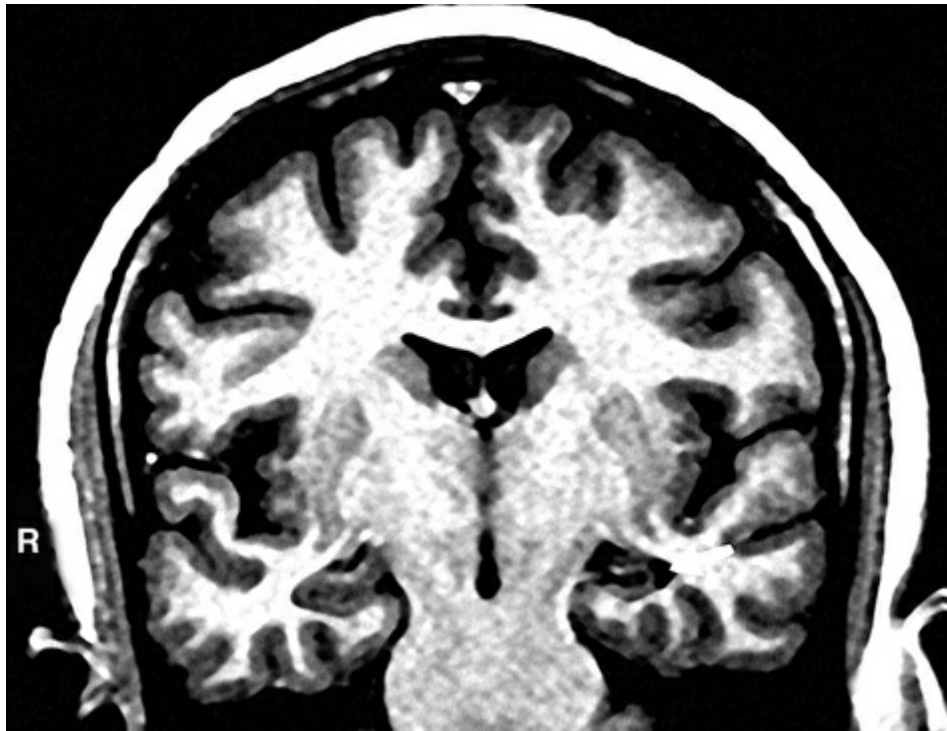


FIGURA 55.3 Imagem de RM coronal T1-*inversion recovery* mostrando atrofia hipocampal esquerda e alteração da estrutura interna do hipocampo esquerdo.

As manifestações clínicas e eletroencefalográficas nas epilepsias extratemporais são variadas e multiformes, e o substrato patológico envolvido na sua gênese compreende uma gama etiológica mais abrangente (Tabela 55.3).

Tabela 55.3

Patologias frequentemente encontradas em epilepsias extratemporais

Lesões associadas a crises de início na infância

- Lesões congênitas
 - destrutivas
 - vascular
 - focais
 - lesões cavitárias (porencefalia), gliose/atrofia focal difusas
 - encefalomalacia multicística
 - leucomalacia periventricular infecciosas
 - rubéola, CMV, toxoplasmose congênita...
 - malformações do desenvolvimento desordens do desenvolvimento cortical tumores disemбриoplásticos tumores de baixo grau
- Lesões adquiridas traumas de parto
 - distúrbios metabólicos
 - infecções (meningites, encefalites)
 - neoplasias

Lesões associadas a crises de início tardio

- Neoplasias
- Trauma
- Malformações vasculares

A RM ideal, sobretudo em pacientes com epilepsias parciais ou com sinais focais no exame neurológico, deve incluir uma aquisição volumétrica (3D) com cortes finos (menor que 2 mm) de modo a possibilitar a reconstrução de imagens em qualquer plano ([Bastos et al., 1999](#); *Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy*, 1997). Estudos recentes ([Bastos et al., 1999](#)) demonstraram que métodos mais sofisticados de reconstrução de imagens a partir de aquisições 3D tornam possível melhor avaliação de pacientes com lesões estruturais discretas, sobretudo as displasias corticais focais ([Figura 55.4](#)) nas quais os principais achados são um espessamento cortical, padrões anormais de giros e pouca delineação da transição entre substâncias branca e cinzenta ([Bastos et al., 1999](#), [Blümcke et al., 2011](#); [Colombo et al., 2009](#)).

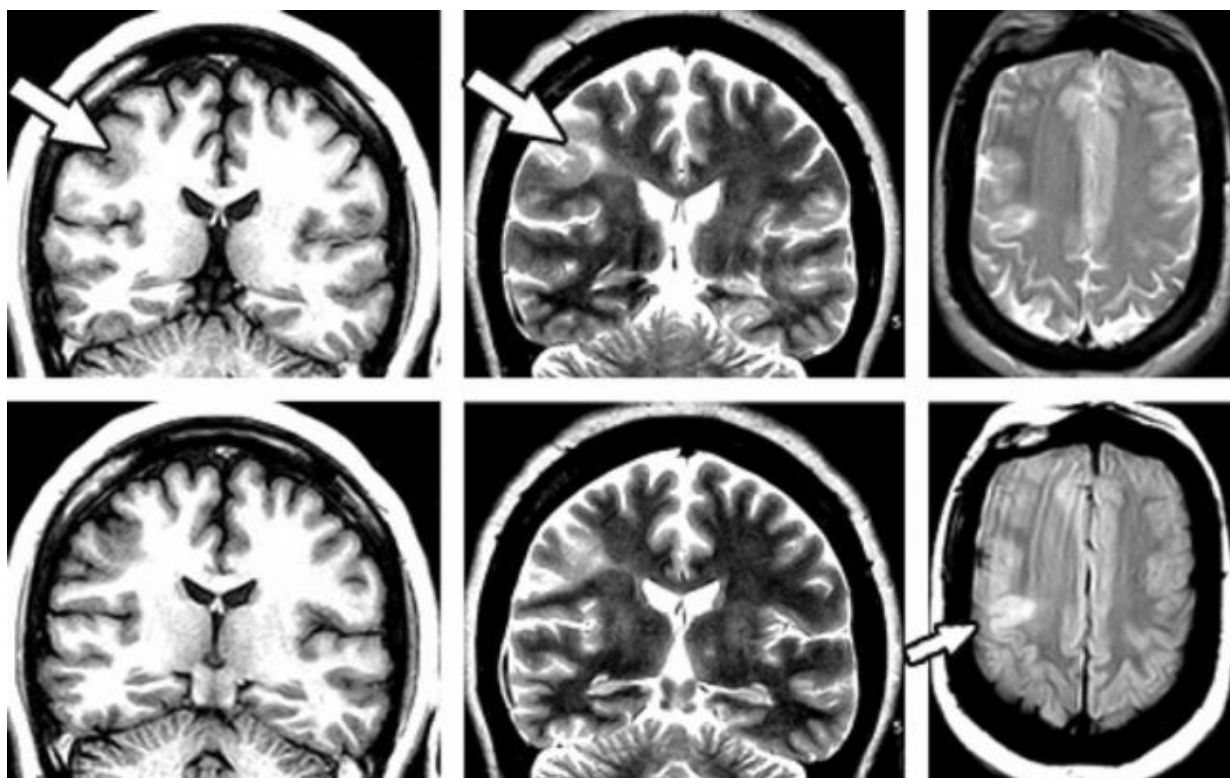


FIGURA 55.4 Cortes coronais T1-*inversion recovery*, Coronais T2 e axiais T2 e FLAIR demonstrando alterações típicas de displasia cortical focal (setas) em paciente com epilepsia frontal de difícil controle. Observe área de espessamento cortical e perda da nitidez da transição corticossubcortical e alteração de sinal (aumento de sinal T2 e FLAIR e redução de sinal em T1) abaixo da área de espessamento cortical que se estende em direção ao ventrículo (sinal *transmantle*).

As técnicas de reformatação multiplanar de imagem utilizam sequências rápidas de pulso (T1 gradiente-echo) para obtenção de cortes finos e contíguos. As imagens obtidas têm as características de um volume, que pode ser manipulado em uma estação de trabalho para atender a várias finalidades. Dentre os métodos de pós-processamento e análise de imagens com grande aplicação diagnóstica em epilepsia, encontram-se a análise multiplanar ([Barkovich et al., 1995](#)) e a reconstrução curvilínea

multiplanar (CMPR) (Bastos *et al.*, 1999).

A análise multiplanar consiste na avaliação visual interativa do parênquima cerebral, adquirido por meio da RM volumétrica. Esta técnica possibilita a inspeção de detalhes da estrutura cerebral pela análise simultânea dos giros cerebrais em diferentes planos de seção, sendo muito importante para detecção de displasias corticais focais, que são causas frequentes de epilepsia parcial refratária ao tratamento clínico (Figura 55.5).

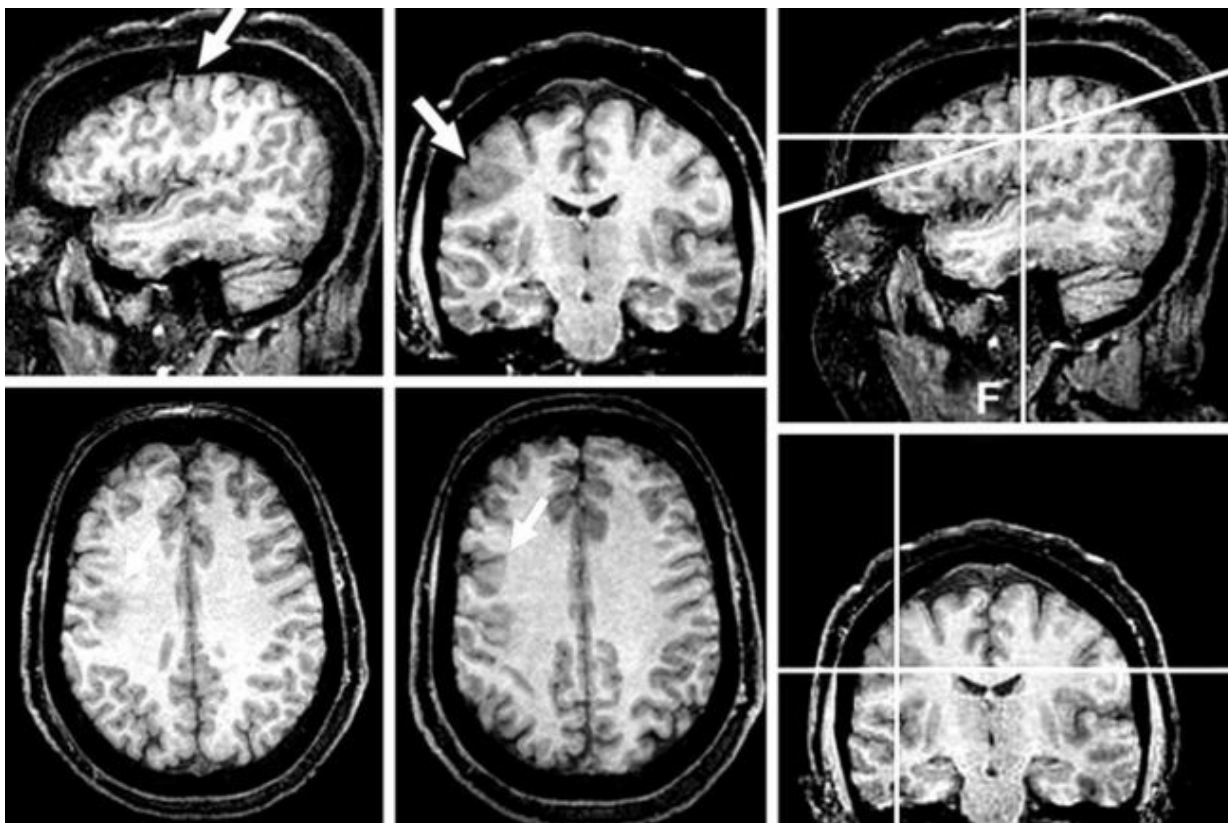


FIGURA 55.5 Reconstrução multiplanar em paciente com epilepsia de difícil controle com crises parciais motoras com início no lado esquerdo da face. A RM mostra área de displasia cortical focal na área central direita (setas).

ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (ERM)

A ERM possibilita obter informação química de compostos que estão presentes em concentrações muito menores que a água nos tecidos. Comparações com a localização pelo EEG e resultados cirúrgicos têm demonstrado sua utilidade clínica. Vários estudos demonstraram que a redução da intensidade de sinal do marcador neuronal N-acetil aspartato (NAA) pode lateralizar e localizar o foco epileptogênico em pacientes com epilepsias parciais, sobretudo ELT. No entanto, estas alterações são frequentemente bilaterais em pacientes com ELT. Além disso, a concentração relativa do NAA pode normalizar após cirurgias bem-sucedidas para ELT (Cendes *et al.*, 1997). O NAA parece ser um marcador dinâmico da atividade epileptogênica além de ser um marcador da densidade neuronal (Cendes *et al.*, 1997) e as alterações devem ser interpretadas com cautela.

A grande limitação da ERM é sua área de cobertura limitada, o que na prática atual inviabiliza a avaliação de pacientes com epilepsias extratemporais sem uma forte suspeita de localização do foco epileptogênico ou lesão na RM (Li *et al.* 1998).

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)

As imagens de PET com uso de glicose marcada (FDG-PET) podem demonstrar hipometabolismo focal ou regional coincidente com a área epileptogênica, sobretudo em epilepsias do lobo temporal (Duncan, 2010). Este hipometabolismo pode estender além da zona epileptogênica definida pelo EEG, ou além da área de lesão estrutural, como, por exemplo, a região de esclerose temporal medial. Este hipometabolismo pode representar deafferentação ou morte neuronal, e pode “recuperar” parcialmente após cirurgia bem-sucedida.

Um foco epileptogênico extratemporal apresenta, menos frequentemente, hipometabolismo pelo FDG-PET (Duncan, 2010). Entretanto, alguns pacientes com espasmos infantis podem apresentar hipometabolismo regional que pode ajudar na decisão de um tratamento cirúrgico.

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO (SPECT)

Os exames interictais para estudo de fluxo sanguíneo cerebral com SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) são de pouca precisão e utilidade (Duncan, 2010) e não são indicados de rotina. Por outro lado, estudos com SPECT durante a crise (ictal) utilizando o radiofármaco HMPAO- ^{99m}Tc ou o ECD- ^{99m}Tc podem identificar tanto focos epileptogênicos temporais como extratemporais, desde que o radiofármaco seja injetado o mais rápido possível após o início da crise durante a monitorização vídeo-EEG (Duncan, 2010). O SPECT ictal é mais eficaz para localização do foco epileptogênico em pacientes com ELT, com sensibilidade e especificidade entre 80% a 97%. Nas epilepsias extratemporais o SPECT ictal é bem menos eficaz, e varia de acordo com o substrato patológico e com o lobo cerebral acometido. Em crises com rápida propagação (p. ex.: crises do lobo frontal) a grande limitação é o tempo necessário para injetar o radiofármaco.

A fim de melhorar a resolução espacial, as imagens funcionais podem ser co-registradas com a RM estrutural (Figura 55.6). As imagens funcionais devem ser interpretadas no contexto de todos os dados clínicos e laboratoriais.

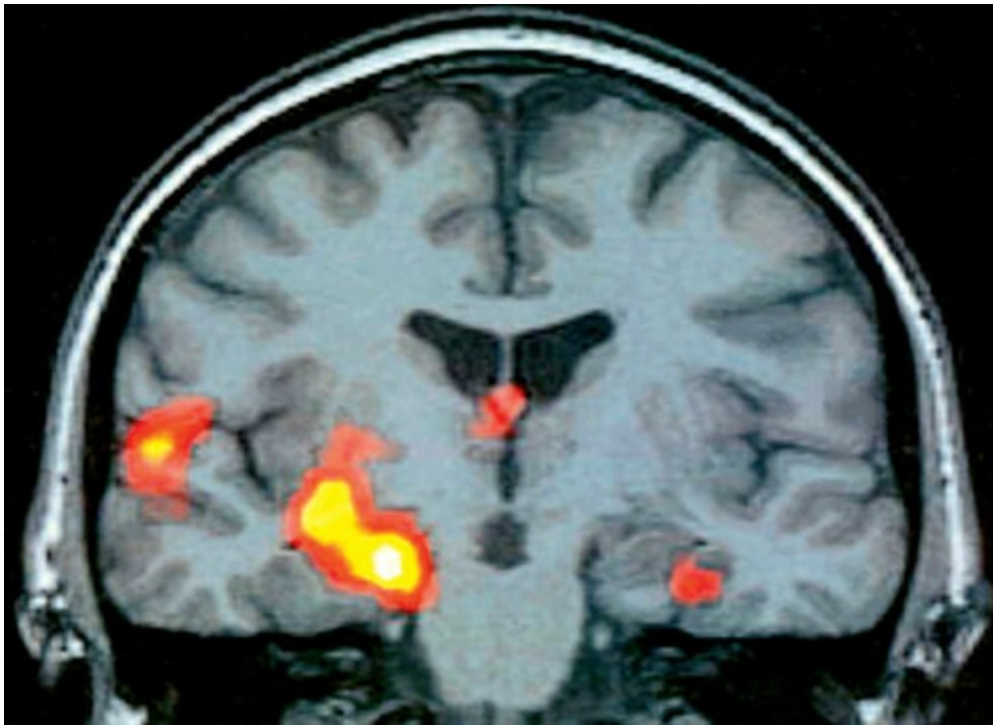


FIGURA 55.6 Corregistro de SPECT ictal subtraído de SPECT interictal com RM mostrando hiperperusão ictal em lobo temporal direito em paciente com epilepsia de lobo temporal.

REFERÊNCIAS

- Barkovich, AJ, Rowley, HA, Andermann, F. MR in partial epilepsy: value of high-resolution volumetric techniques. *AJNR*. 1995; 16:339–343.
- Bastos, AC, Comeau, R, Andermann, F, Melanson, D, Cendes, F, Dubeau, F, et al. Diagnosis of Subtle Focal Dysplastic Lesions: Curvilinear Multiplanar Reformatting From Three Dimensional Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol*. 1999; 46:88–94.
- Berg, AT, Berkovic, SF, Brodie, MJ, Buchhalter, J, Cross, JH, van Emde Boas, W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51:676–685.
- Blümcke, I, Thom, M, Aronica, E, Armstrong, DD, Vinters, HV, Palmini, A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011; 52:158–174.
- Browne, TR, Holmes, GL. Epilepsy: definitions and background. In: Browne TR, Holmes GL, eds. *Handbook of Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:1–20.
- Cendes, F, Li, LM. Epilepsia lesional e patologia dupla: aspectos gerais e estratégia cirúrgica. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. *Epilepsia*. Sao Paulo: Lemos; 2000:283–296.
- Cendes, F, Andermann, F, Dubeau, F, Matthews, PM, Arnold, DL. Normalization of neuronal metabolic

dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology*. 1997; 49:1525–1533.

Colombo, N, Salamon, N, Raybaud, C, Ozkara, C, Barkovich, AJ. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord*. 2009; 11:194–205.

Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy, Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:1255–1256

Dooze, H. Myoclonic Astatic Epilepsy of Early Childhood. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey; 1992:103–114.

Duncan, JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6:537–550.

Engel, J., Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796–803.

Gambardella, A, Gotman, J, Cendes, F, Andermann, F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995; 36:122–129.

Gambardella, A, Palmini, A, Andermann, F, et al. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 98:243–249.

Gloor, P. Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 1985; 2:327–354.

King, MA, Newton, MR, Jackson, GD, Fitt, GJ, Mitchell, LA, Silvapulle, MJ, Berkovic, SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients [see comments]. *Lancet*. 1998; 352:1007–1011.

Li, LM, Bastos, AC, Cendes, F, Andermann, F, Dubeau, F, Arnold, DL. Neuronal metabolic dysfunction in patients with cortical developmental malformations: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurology*. 1998; 50:755–759.

Niedermeyer, E. Abnormal EEG Patterns: Epileptic and Paroxysmal. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. 4th edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 1999:235–260.

Ottman, R, Hirose, S, Jain, S, Lerche, H, Lopes-Cendes, I, Noebels, JL, et al. Genetic testing in the epilepsies-report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010; 51:655–670.

Shewmon, DA. Ictal aspects with emphasis on unusual variants. In: Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina B, eds. *Infantile spasms and West syndrome*. London: WB Saunders Company Ltd.; 1994:35–51.

CAPÍTULO 56

Tratamento Medicamentoso das Epilepsias

Luiz Eduardo Betting e Carlos A.M. Guerreiro

Atualmente existe uma grande variedade de drogas antiepilépticas (DAEs) disponíveis. O tratamento das epilepsias nem sempre é fácil e pontos críticos como a decisão de iniciar e interromper o tratamento, assim como a escolha da medicação mais apropriada, permanecem como assuntos de grande interesse.

QUANDO INICIAR AS MEDICAÇÕES ANTIEPILÉPTICAS

A decisão de iniciar um tratamento deve levar em consideração que as DAEs também oferecem um risco potencial e podem ter impacto negativo na qualidade de vida do paciente. Esta decisão deve ser cuidadosamente ponderada, sobretudo nos pacientes com crise epiléptica única.

Crises epilépticas podem ocorrer em vigência de uma condição transitória e reversível, sendo denominadas crises sintomáticas agudas. Estas crises não necessariamente requerem tratamento com DAEs, mas sim controle do fator desencadeante.

No caso de uma primeira crise epiléptica não provocada, as chances de recorrência variam de 31% a 56% com um tempo de acompanhamento de 2 a 5 anos. Este risco aumenta, após a segunda crise, para 73% e, depois da terceira, para 76%. Por isso, em geral o tratamento medicamentoso é instituído após uma segunda crise não provocada. A maioria das recorrências ocorre no primeiro ano e os fatores associados a maior risco incluem a presença de uma etiologia sintomática, alterações no exame neurológico e predomínio das crises durante o sono. O eletroencefalograma (EEG) é frequentemente utilizado para avaliar o risco de recorrência de crises, e a atividade epileptiforme está associada a maior risco de recorrência. Cabe ressaltar que a sensibilidade do EEG em predizer a recorrência após uma primeira crise varia de 48% a 61% e a especificidade (pacientes sem anormalidades epileptiformes que realmente não apresentam recorrência) é de 71% a 91%.

O uso de DAEs após uma primeira crise reduz o risco de crises subsequentes, entretanto o tratamento não afeta o prognóstico de controle das crises e não modifica a história natural da epilepsia. Assim, o tratamento precoce é justificável nos pacientes com vários fatores de risco para recorrência das crises ou naqueles em que a recorrência oferece potenciais consequências relacionadas com a direção de veículos, o trabalho e a segurança em geral.

QUANDO PARAR AS MEDICAÇÕES ANTIEPILÉPTICAS

A maioria dos pacientes com epilepsia apresenta bom controle das crises. Remissão foi observada em 86% dos pacientes durante 3 anos e 68% em 5 anos. Entre as razões para interromper o tratamento nesta situação estão efeitos adversos, potencial efeito teratogênico, inconveniências do tratamento medicamentoso e efeitos adversos associados ao uso crônico de uma DAE.

A probabilidade de retorno das crises após a interrupção da DAE varia de 12% a 63%, sendo que a

maioria dos estudos mostra um risco inferior a 41%. Vários fatores estão associados ao risco de recorrência. Entre eles destaca-se a classificação da síndrome epilética. Epilepsia de ausência infantil e epilepsia focal benigna da infância com espículas centrotemporais apresentam baixa porcentagem de recorrência. Por outro lado, epilepsia mioclônica juvenil e epilepsia de lobo temporal estão relacionadas com elevada taxa de retorno das crises. Um dos fatores mais consistentes para o risco de recorrência é a idade de início das crises. Crises com início após 10-12 anos apresentam perfil desfavorável para a retirada das DAEs. Outro importante dado é que, quanto maior o tempo sem crises, maior a chance de permanecer sem crises após a interrupção da DAE. Portanto, em geral, a retirada das medicações é considerada quando o paciente permanece por 2 anos sem crises. Os fatores de risco para recorrência precisam ser investigados criteriosamente.

O EEG é um exame útil na determinação do risco de recorrência. Entretanto, deve ser utilizado com cautela, pois certa controvérsia ainda existe na literatura. Além disso, as limitações relacionadas com a sensibilidade do exame também precisam ser consideradas. Tanto anormalidades epileptiformes quanto não epileptiformes estão associadas a maior risco de recorrência.

No caso de recorrência das crises após a descontinuação da DAE, complicações como estado de mal epilético, traumatismos e morte são consideradas bastante raras. Com relação ao controle das crises após a reintrodução da medicação, 95% dos pacientes apresentaram 1 ano de remissão em 3 anos de seguimento e 90%, 2 anos de remissão em 5 anos de seguimento.

As DAEs devem ser retiradas de forma gradual e uma de cada vez, no caso de politerapia. Com relação ao tempo de retirada, não há evidência suficiente na literatura. Em comparação com as outras medicações, os barbitúricos e os benzodiazepínicos precisam ser retirados de forma ainda mais lenta.

REGRAS GERAIS PARA O TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS

Existe uma ampla disponibilidade de DAE e formas de apresentação para o tratamento das epilepsias ([Tabela 56.1](#)). O princípio mais importante na escolha da DAE é selecionar a droga mais eficaz para o tipo de crise ou síndrome epilética em questão, o que pode ser encontrado nos guias baseados em evidência¹. O segundo passo é considerar o perfil de efeitos adversos da medicação escolhida. Neste passo, as características individuais de cada paciente devem ser analisadas. Portanto, identificar se o paciente se enquadra em classes especiais, como idosos, crianças, mulheres em idade fértil ou a presença de comorbidades como depressão, migrânea, dor crônica e obesidade, auxilia na escolha da DAE mais apropriada. Finalmente, precisamos considerar a conveniência da medicação selecionando, então, a apresentação mais adequada. DAE com uma ou duas tomadas diárias facilitam a adesão ao tratamento. O custo também é um importante ponto a ser avaliado.

Tabela 56.1

Principais medicações utilizadas para o tratamento das epilepsias atualmente disponíveis no Brasil, dose média diária e as principais indicações

Medicação	Dose média diária	Principais indicações
Carbamazepina	600–800 mg	Epilepsias focais e CTCG
Clobazam	20–40 mg	Terapia adjuvante
Clonazepam	2–4 mg	Crises mioclônicas
Etossuximida	500–1.000 mg	Crises de ausência
Fenitoína	200–300 mg	Epilepsias focais e CTCG
Fenobarbital	50–100 mg	Epilepsias focais e CTCG
Gabapentina	1200–2.400 mg	Indivíduos idosos
Lamotrigina	100–200 mg	Epilepsias focais e generalizadas
Oxcarbazepina	900–1.200 mg	Epilepsias focais e CTCG
Topiramato	100–200 mg	Epilepsias focais e CTCG
Valproato	1.000 mg	Epilepsias generalizadas e focais
Vigabatrina	500–1.000 mg	Espasmos infantis

CTCG: Crise tônico-clônica generalizada.

O uso de monoterapia é preferido, e a titulação da medicação selecionada deve ser realizada de forma gradual, minimizando o risco de efeitos adversos. Em caso da falha no controle das crises, a dose deve ser aumentada até a máxima tolerada antes de afirmar que uma medicação foi ineficaz. Dose máxima tolerada é a maior quantidade de DAE que o paciente é capaz de tomar sem a indução de efeitos adversos. Se os efeitos adversos ocorrerem, a medicação deve ser reduzida até a dose que não os produziu, ou seja, a dose máxima tolerada. Na necessidade de troca, a medicação nova deve ser introduzida até sua dose alvo. Sua eficácia e tolerabilidade devem ser observadas. Em seguida, a primeira DAE pode ser gradualmente retirada.

ESCOLHA DA MEDICAÇÃO

Epilepsias focais: Existem poucos estudos de elevado nível de evidência mostrando maior eficácia de qualquer DAE sobre outra para crises de início focal e em monoterapia. A partir destes estudos e com a confirmação pela prática clínica, a carbamazepina e a fenitoína são geralmente consideradas as melhores opções para monoterapia inicial em pacientes adultos com epilepsias focais. A lamotrigina foi destacada como a melhor DAE em um estudo envolvendo grande quantidade de pacientes com epilepsias focais. As limitações metodológicas, principalmente por não ser estudo cego, levam ao questionamento deste resultado.

Epilepsias generalizadas: As evidências para as crises generalizadas são ainda mais escassas. Entretanto, o valproato é a droga considerada mais eficaz para pacientes com crises generalizadas. Esta medicação apresenta também uma boa eficácia para o tratamento de mioclonias e crises de ausência. A etossuximida é classicamente avaliada como a medicação de escolha para crises de ausência, entretanto ela não tem ação contra outros tipos de crise. Em um estudo recente envolvendo crianças com crises de ausência, a etossuximida foi comparada com valproato e lamotrigina. Os autores concluíram que, na epilepsia de ausência infantil, a etossuximida é a terapia ótima inicial tanto pelo melhor controle das crises, como pelo menor efeito adverso na atenção destas crianças.

Individualizando o tratamento: Para a seleção da medicação antiepiléptica, o perfil único do paciente deve ser respeitado. Pacientes com epilepsia frequentemente apresentam comorbidades e o uso racional das DAEs pode melhorar o controle das crises, minimizando o risco dos efeitos adversos. Algumas medicações podem ser selecionadas com o objetivo de tratar duas patologias. A [Tabela 56.2](#)

mostra as DAEs que devem ser consideradas e evitadas em algumas situações especiais.

Tabela 56.2

Medicações antiepiléticas que devem ser consideradas e evitadas em algumas circunstâncias especiais

Situação	Considerar	Evitar
Depressão	Lamotrigina	
Distúrbio bipolar	Carbamazepina Lamotrigina Oxcarbazepina Valproato	
Migrânea	Valproato Topiramato	
Dor neuropática	Carbamazepina Gabapentina Oxcarbazepina Pregabalina	
Obesidade	Topiramato	Gabapentina Pregabalina Valproato
Mulheres em idade fértil	Lamotrigina	Valproato Politerapia
Idosos	Gabapentina Lamotrigina	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Valproato

EFEITOS ADVERSOS

Um percentual elevado de pacientes que iniciam tratamento com DAEs apresentará efeitos adversos. Durante as consultas de retorno a presença destes efeitos deve ser sistematicamente pesquisada. Os efeitos adversos podem ocorrer de forma aguda ou crônica e serem de natureza dose-dependente ou idiossincrásica. Os principais efeitos adversos relacionados com as DAEs são dose-dependentes. Deste modo, com redução na dosagem total ou escalonamento gradual da medicação, sua incidência diminui. Os principais efeitos adversos dose-dependentes ocorrem no sistema nervoso central (SNC) (tonteiças, alterações cognitivo-comportamentais, cefaleia, ataxia, diplopia), na pele (*rash* cutâneo) e relacionados com o peso. Os efeitos adversos idiossincrásicos são menos frequentes e podem não ter relação com a dosagem da medicação, e precisam ser sempre suspeitados nos pacientes em uso de DAEs. Estes efeitos, quando ocorrem, frequentemente são graves e constituem uma das poucas indicações de retirada abrupta da medicação. Os efeitos principais incluem alterações na pele, no sistema gastrointestinal e envolvimento da medula óssea.

Alguns autores questionam se não deveríamos iniciar o tratamento com drogas não indutoras do sistema microssomal hepático, a despeito da evidência de melhor eficácia das DAEs tradicionais. A argumentação é pelo efeito da interação destas drogas com medicamentos de modo geral, com diminuição da eficácia de medicações associadas, ação no metabolismo ósseo, podendo levar a osteopenia e osteoporose, aumento do colesterol, triglicérides e marcadores de risco vascular. Há evidências de que as pessoas que fazem uso de DAE convencionais indutoras hepáticas têm aumento

do risco de mortalidade cardiovascular.

EPILEPSIA REFRATÁRIA

A resposta inicial ao tratamento medicamentoso das epilepsias tem valor prognóstico. Os pacientes que não melhoram têm baixa probabilidade de controle das crises. A epilepsia é considerada refratária ao tratamento medicamentoso quando as crises não melhoram com pelo menos duas medicações em doses apropriadas. Nestas situações a politerapia pode ser tentada. Entretanto, é preciso lembrar que poucos pacientes apresentarão melhora com a politerapia, e os riscos de efeitos adversos aumentam.

Para pacientes com epilepsia focal refratária, o tratamento cirúrgico pode ser uma opção. Pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial com atrofia hipocampal unilateral e exames de EEG com atividade ipsilateral à atrofia são os principais candidatos ao tratamento cirúrgico com baixa morbimortalidade relacionada com o procedimento e índices elevados de sucesso.

CONCLUSÃO

Ainda existe uma lacuna entre a prática clínica e os estudos com elevado nível de evidência para o tratamento das epilepsias. Contudo, atualmente a grande disponibilidade de medicações e o conhecimento sobre o assunto indicam que o tratamento medicamentoso das epilepsias deve ser realizado da forma mais tradicional possível. O paciente deve ser tratado de forma individualizada. As medicações devem ser iniciadas, selecionadas e, por fim, retiradas, levando em conta os estudos existentes e, principalmente, o perfil único do paciente que estamos atendendo naquele momento.

REFERÊNCIAS

Annegers, JF, Shirts, SB, Hauser, WA, Kurland, LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia*. 1986; 27(1):43–50.

Berg, AT, Shinnar, S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994; 44(4):601–608.

Betting, LE, Guerreiro, CAM. Tratamento das epilepsias generalizadas idiopáticas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008; 14(Suppl 2):20–24.

Betting, LE, Kobayashi, E, Montenegro, MA, et al. Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61:1045–1070.

Britton, JW. Antiepileptic drug withdrawal: literature review. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77(12):1378–1388.

Chadwick, D, Taylor, J, Johnson, T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia*. 1996; 37(11):1043–1050.

Cockerell, OC, Johnson, AL, Sander, JW, Shorvon, SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997; 38(1):31–46.

Edwards, KR, Sackellares, JC, Vuong, A, et al. Lamotrigine monotherapy improves depressive

symptoms in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav.* 2001; 2(1):28–36.

First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (F.I.R.S.T. Group). *Neurology.* 1993; 43(3 pt 1):478–483.

Glauser, T, Bem-Menachen, E, Bourgeois, B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47:1094–1120.

Glauser, TA, Cnaan, A, Shinnar, S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010; 362:790–799.

Hauser, WA, Rich, SS, Lee, JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med.* 1998; 338(7):429–434.

Marson, A, Jacoby, A, Johnson, A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365(9476):2007–2013.

Marson, AG, Al-Kharusi, AM, Alwaidh, M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9566):1000–1015.

Marson, AG, Al-Kharusi, AM, Alwaidh, M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9566):1016–1026.

Mazza, M, Della Marca, G, Di Nicola, M, et al. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10(3):397–401.

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet.* 1991; 337(8751):1175–1180.

Mintzer, S, Mattson, R. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia.* 2009; 50(Suppl.8):42–50.

Musicco, M, Beghi, E, Solari, A, et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology.* 1997; 49(4):991–998.

Scotoni, AE, Manreza, MLG, Guerreiro, MM. Recurrence after a first unprovoked cryptogenic/idiopathic seizure in children: a prospective study from São Paulo, Brazil. *Epilepsia.* 2004; 45(2):166–170.

Van Donselaar, CA, Schimsheimer, RJ, Geerts, AT, Declerck, AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol.* 1992; 49(3):231–237.

Wyszynski, DF, Nambisan, M, Surve, T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology.* 2005; 64(6):961–965.

Cirurgia de Epilepsia e Outras Modalidades Terapêuticas

Jaderson Costa da Costa e Alessandra Pereira

A epilepsia é a segunda condição crônica mais comum afetando todas as idades e com prevalência variável nas diferentes regiões do mundo.

Apesar do surgimento de diversas novas drogas na última década, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes apresentam epilepsia refratária ao tratamento clínico, estando a maioria deles no grupo de faixa etária pediátrica. Estes pacientes são vítimas de elevada morbimortalidade, declínio cognitivo e incapacidade funcional, sendo responsáveis pelo principal impacto econômico da epilepsia.

Epilepsia refratária ao tratamento clínico pode ser definida como a falha no controle total das crises com o uso de drogas antiepilépticas bem toleradas e adequadamente escolhidas, seja em esquemas de monoterapia ou combinadas. Muitos critérios têm sido utilizados para definir refratariedade e nenhuma definição se adequa a todos os propósitos. Refratariedade, da perspectiva do paciente, depende da gravidade e da frequência das crises, mas, acima de tudo, do efeito sobre sua qualidade de vida, o que pode variar conforme seu nível de funcionamento global, fatores coexistentes ou efeitos colaterais das medicações.

Fatores clínicos associados à refratariedade incluem idade de início precoce, mais de uma crise por mês, etiologia sintomática, desenvolvimento neuropsicomotor anormal e grande número de drogas utilizadas. A presença de anormalidades estruturais na ressonância nuclear magnética de encéfalo (RNM), como neoplasias, malformações vasculares e do desenvolvimento cortical, encefalomalacia, hemorragia e esclerose hipocampal, é o principal preditor de resistência ao tratamento clínico, tanto em crianças quanto em adultos com epilepsia. Esses pacientes provavelmente são candidatos para avaliação e indicação cirúrgica mais precoce. O limiar para se considerar a cirurgia sofreu importante redução nos últimos 20 anos. Antes, a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia já apresentava comprometimento grave, com quatro ou mais crises por mês. Atualmente, pacientes com até uma crise por mês podem ser considerados candidatos cirúrgicos, visando reduzir os efeitos adversos das drogas antiepilépticas e os riscos a que estão submetidos.

O diagnóstico de epilepsia deve ser criteriosamente revisado, excluindo-se os eventos não epiléticos e afastando-se os erros de classificação das crises. Os fatores precipitantes devem ser adequadamente identificados, e o tratamento medicamentoso, reavaliado, observando-se os casos de má adesão, utilização de drogas inadequadas ou em combinações inapropriadas ou, por vezes, em doses insuficientes. Na ausência de uma avaliação bem detalhada, a determinação de refratariedade pode ser extremamente arbitrária.

A cirurgia da epilepsia não é novidade e tem sido utilizada há mais de 100 anos. Sir Victor Horsley foi o primeiro a realizar um procedimento ressectivo para epilepsia no final do século XIX, na Inglaterra. O desenvolvimento do tratamento cirúrgico, porém, passa pelos avanços tecnológicos das últimas 3 décadas, especialmente de videomonitoração e de neuroimagem, permitindo reconhecer alterações em casos previamente considerados criptogênicos.

Os principais objetivos da cirurgia são eliminar ou reduzir as crises e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes. Os familiares e os próprios pacientes esperam que a cirurgia possa representar melhores oportunidades de educação, emprego e relacionamentos. Nas crianças, o objetivo, além do controle das crises com mínima repercussão funcional, é a interrupção do curso catastrófico de algumas epilepsias, a retomada ou manutenção do desenvolvimento neuropsicomotor, a melhora do comportamento e a melhora cognitiva. A avaliação é complexa e requer uma equipe multidisciplinar e bem integrada que inclui neurologista, neurofisiologista, neurocirurgião, neuropsicólogo, neuropsiquiatra e enfermeira especializada, com o intuito de esclarecer:

1. Se há evidências de um único foco.
2. Se há evidências de outras anormalidades.
3. Quais são as chances de um bom resultado cirúrgico em relação ao controle das crises e melhora da qualidade de vida.
4. Quais são os riscos da cirurgia e como compará-los com os riscos de não realizá-la.

A avaliação pré-cirúrgica, portanto, deve ser considerada para todos aqueles pacientes com características de epilepsia focal e que preencham os critérios para refratariedade, visando determinar o que Lüders definiu como zona epileptogênica, que é a área do córtex responsável pela geração de crises.

Ainda hoje, apesar de todos os avanços na área, a zona epileptogênica não pode ser visualizada diretamente, mas sim presumida a partir da combinação de cinco outras zonas corticais: a) a zona sintomatogênica, responsável pelos sintomas iniciais de aura ou crise; b) a zona de déficit funcional, que corresponde aos déficits neurológicos ou neuropsicológicos interictais (avaliados por meio de testagem neuropsicológica ou imagem funcional); c) a zona irritativa responsável pela geração de descargas epileptiformes interictais e que pode ser estimada mediante eletroencefalograma (EEG) interictal; d) a zona de início ictal, responsável pela descarga inicial e que pode ser avaliada pelos registros de EEG de superfície e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) ictais; e) a lesão epileptogênica, que é a anormalidade estrutural responsável pela geração das crises visualizada na RNM. O objetivo da avaliação não invasiva é estabelecer o diagnóstico e localizar a zona epileptogênica. Por outro lado, quando as crises não podem ser bem definidas por eletrodos de superfície, ou quando os estudos não invasivos são inconclusivos ou discrepantes, justifica-se uma avaliação invasiva com eletrodos intracranianos, como os eletrodos de profundidade, as placas de eletrodos (*grids*), as tiras de eletrodos (*strips*) subdurais e epidurais e os pinos ou cavilhas epidurais. Os eletrodos invasivos permitem a identificação e a localização do córtex eloquente adjacente à zona epileptogênica. O diagnóstico topográfico depende, portanto, dos diagnósticos clínico, eletrográfico, neuropsicológico e de neuroimagem (estrutural e funcional) e o desfecho cirúrgico depende diretamente do grau de convergência destes fatores.

INVESTIGAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA

História clínica: A anamnese auxilia na identificação de fatores etiológicos e na caracterização da crise epiléptica. A completa descrição da aura pode auxiliar na definição da área sintomatogênica inicial. Sinais motores, como versão dos olhos e/ou cabeça, postura distônica do membro superior e atividade clônica ou tônica unilateral, têm valor lateralizatório em, aproximadamente, 80% dos casos, sugerindo foco no hemisfério contralateral.

Videoeletroencefalografia (VEEG): O VEEG permite a documentação simultânea do registro eletroencefalográfico e do comportamento clínico, correlacionando-os, e é considerado essencial na localização da zona epileptogênica. É importante lembrar que, frequentemente, uma crise pode-se originar de uma região silenciosa do córtex e permanecer assintomática até que se espalhe para o

córtex eloquente (motor primário, sensitivo primário ou suplementar). O EEG de superfície na epilepsia de lobo temporal revela características mais localizatórias e estereotipadas que nas epilepsias extratemporais.

Imagem: a definição da relação anatômica do córtex epileptogênico a uma lesão é o ponto crucial na investigação do paciente candidato à cirurgia da epilepsia, por meio da RNM de alta resolução, incluindo sequências nos planos otogonais. O aprimoramento das técnicas de RNM, com estudos volumétricos, e a espectroscopia têm contribuído para a compreensão da fisiopatologia de algumas formas de epilepsias relacionadas com anormalidades estruturais sutis.

Imagem funcional: A zona epileptogênica, no período interictal, especialmente no lobo temporal, está frequentemente associada a diminuição do metabolismo cerebral regional, o que pode ser detectado com fluorodeoxiglicose-PET [^{18}F]. O SPECT interictal é capaz de demonstrar a área correspondente de hipofluxo, mas é menos sensível que o PET, que permite lateralizar a zona epileptogênica corretamente em 86% dos casos de epilepsia de lobo temporal com RNM normal e em 40% dos casos de epilepsia extratemporal. O SPECT ictal visualiza o aumento de perfusão associado à atividade neuronal ictal que ocorre durante uma crise epiléptica. Sua acurácia varia de 30% a 55% nos casos de epilepsia extratemporal em comparação com 83% nos casos de epilepsia do lobo temporal.

Neuropsicologia: É parte essencial nas avaliações pré- e pós-cirúrgica. Estabelece o nível global de funcionamento e permite definir as áreas de disfunção cortical, determinar o hemisfério dominante para linguagem e avaliar a memória verbal e visual. Além disso, é uma importante ferramenta para avaliar qualidade de vida e desfecho cirúrgico nos pacientes.

ESTRATÉGIAS CIRÚRGICAS

Existem diversas estratégias cirúrgicas que podem ser empregadas no tratamento das epilepsias e que podem ser divididas em três grandes grupos: cirurgias ressectivas, cirurgias paliativas e estimulações do nervo vago.

Cirurgia ressectiva

O objetivo é a remoção completa da área epileptogênica sem causar déficits neurológicos permanentes. Mais da metade dos procedimentos em programas de cirurgia da epilepsia é composta por ressecções do lobo temporal anterior e aproximadamente 60% a 70% destes pacientes ficam livres de crises em um seguimento de até 2 anos. A forma de epilepsia focal mais comum é a de lobo temporal mesial com esclerose hipocampal, com 60% dos pacientes tendo ressecção temporal.

O resultado da cirurgia está diretamente relacionado com a causa da epilepsia. Os pacientes com malformações vasculares, tumores de baixo grau, tumores neuroepiteliais e lesões císticas apresentam desfecho tão bom ou até melhor que aqueles com esclerose hipocampal, enquanto pacientes com lesões displásicas corticais e gliose pós-traumática têm uma taxa de recorrência três vezes maior. A presença de crises secundariamente generalizadas e anormalidades bilaterais na RNM está associada a pior prognóstico.

A cirurgia extratemporal, apesar de menos realizada, tem sido beneficiada com os avanços das técnicas cirúrgicas e a disponibilidade de novos aparatos em neuroimagem, possibilitando um incremento na taxa de sucesso em até 60%. O grupo de pacientes com fatores prognósticos favoráveis, isto é, lesão restrita a um lobo frontal na RNM, ressecção completa, padrão eletroencefalográfico lateralizatório, apresenta um resultado cirúrgico muito semelhante ao do grupo submetido a lobectomia temporal. Independente do cenário, a avaliação pré-operatória deve confirmar a concordância da

semiologia da crise, dos achados neurofisiológicos e da lesão em si.

A hemisferectomia ou desconexão funcional é reservada para pacientes com patologia hemisférica e parece ser benéfica em crianças com epilepsia catastrófica e malformações do desenvolvimento cortical hemiférico, encefalite de Rasmussen, síndrome de Sturge-Weber e insultos vasculares hemisféricos. Na maioria dos pacientes ocorre melhora não só na frequência das crises, mas também no desenvolvimento e comportamento.

As ressecções multilobares estão indicadas para pacientes com zona epileptogênica difusa com função motora contralateral preservada. Estão tornando-se cada vez mais comuns em pacientes com esclerose tuberosa.

Cirurgia paliativa

Infelizmente o completo controle das crises não é um objetivo realístico para alguns pacientes com epilepsia refratária. A calosotomia foi realizada pela primeira vez em 1939, a fim de interromper a sincronia bilateral da atividade epileptiforme cortical e as manifestações motoras bilaterais em pacientes com crises se originando de um hemisfério. Está mais frequentemente indicada para pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut na tentativa de reduzir o número de *drop attacks* (crises atônicas).

A técnica da transecção subpial múltipla consiste no princípio da organização colunar do córtex cerebral, onde as informações aferentes e eferentes seguem o trajeto vertical. Utiliza incisões verticais na substância cinzenta com 4 a 5 mm de intervalo para limitar a propagação da atividade epilética dentro do córtex eloquente sem perturbar a integridade funcional. Os melhores resultados são encontrados quando combinadas técnicas de ressecção e transecção subpial múltipla.

Radiocirurgia

É uma modalidade terapêutica emergente para o tratamento de um foco epileptogênico intratável clinicamente, principalmente se causado por malformações arteriovenosas, cavernomas e tumores. Tem sido utilizada, também, com bons resultados para pacientes com esclerose mesial e hamartoma hipotálamico. É especialmente promissora nas seguintes situações: epilepsia de lobo temporal naqueles pacientes com contraindicação para cirurgia aberta, como doenças cardiovasculares ou pulmonares; epilepsia de lobo temporal que permanece refratária após ressecção aberta inicial; epilepsia extratemporal que pode ser localizada não invasivamente, especialmente após uma tentativa de cirurgia aberta; epilepsia secundária a lesões que são responsáveis a tratamento radiocirúrgico, como malformações arteriovenosas. O procedimento é bem tolerado, as complicações são a longo prazo, porém imprevisíveis.

OUTRAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS

Estimulação

Vagal: utiliza um gerador (tipo marca-passo) para estimulação retrógrada do nervo vago. Embora o exato mecanismo de ação não esteja completamente esclarecido, acredita-se que seu efeito antiepilético seja resultado de vários processos envolvendo alterações da atividade do sistema ativador reticular ascendente, conexões centrais do sistema nervoso autônomo, límbico e projeções noradrenérgicas.

Estimulação cerebral e estimulação magnética transcraniana: estimulações cerebelar, talâmicas e do núcleo caudado têm sido tentadas, algumas sugerindo resultados promissores em poucos estudos

preliminares.

Dieta cetogênica

Trata-se de uma dieta rica em gordura e pobre em carboidrato utilizada no tratamento da epilepsia desde 1921. O objetivo é fazer da gordura a principal fonte de energia, produzindo, desta forma, uma cetose.

A maioria dos dados referentes à eficácia é proveniente de estudos abertos com resultados que variam de 20% a 40% das crianças, apresentando redução de mais de 90% das crises. A eficácia está mais relacionada com determinadas síndromes epiléticas, como as síndromes de Doose, de Dravet e de West.

O estabelecimento da dieta requer um esquema que inclui protocolos ambulatoriais e hospitalares, nutricionista, monitoração da dieta e material educativo para os pacientes e cuidadores. As principais contraindicações são refluxo gastroesofágico e alterações no comportamento alimentar.

Terapias alternativas

O significado etimológico de terapias “alternativas” consiste no tratamento utilizado no lugar da terapêutica convencional com FAEs, como, por exemplo, o tratamento cirúrgico das epilepsias refratárias. Entretanto o significado “popular” implica o tratamento diferente do “convencional” (farmacológico e cirúrgico); por outro lado, outras designações determinam maior confusão, como “terapêutica complementar e integral”, com o sentido de “complementar” o emprego da terapêutica convencional com FAEs; o sentido da “terapêutica integral” ou unificada seria associar a terapêutica convencional à terapêutica complementar. A procura por novas terapêuticas é consequência de uma série de fatores, como:

1. Insatisfação com os métodos e as abordagens seguidos pela medicina convencional.
2. Efeitos adversos desagradáveis associados aos FAEs.
3. Falta de controle das crises epiléticas.
4. Piora na qualidade de vida.
5. Crenças e aspectos culturais.

A maioria dessas terapêuticas alternativas não se baseia em evidências científicas, enquanto algumas ainda estão em investigação. Isso não significa que não possam melhorar o bem-estar dos pacientes. Entre elas, listamos as seguintes:

1. Treinamento autogênico (AT): método de relaxamento desenvolvido em 1924 pelo neurologista alemão Johann Heinrich Schultz.
2. Massagens: acupressão; massagem sincronizada; massagem aromática com óleos essenciais.
3. Aromaterapia, meditação e hipnose.
4. Exercício físico.
5. Oxigênio hiperbárico.
6. Musicoterapia (o efeito Mozart) e arteterapia.
7. Zooterapia (petterapia).

Atenção especial deve ser dada aos fitoterápicos, principalmente pelo potencial de interação com outros medicamentos. Entre as ervas utilizadas em epilepsia destacam-se o hipérico, a cimicífuga (*Cimicifuga racemosa*), a equinácea, a valeriana (*Valeriana officinalis*), o solidéu de Baical (*Scutellaria*), a kava (*Piper methysticum*) e o visco-branco (*Viscum album*). Eventualmente algumas ervas podem provocar crises convulsivas, como o ginkgo biloba, o ginseng (*Panax ginseng* e *Panax quinquefolius*) e a efedra (*Ephedra sinica*).

A medicina naturopática propõe a utilização de complementos nutricionais no tratamento de várias doenças, entre as quais as epilepsias. Entre as dietas propostas está aquela com ácidos graxos (ômega-3 e ômega-6).

Perspectivas no tratamento das epilepsias: transplante de células-tronco e terapia gênica

Os resultados positivos obtidos com estudos pré-clínicos utilizando o transplante de células-tronco da medula óssea em modelos animais de epilepsia permitiram o desenvolvimento de estudo clínico (www.clinicaltrial.gov # NCT00916266) em pacientes com epilepsia do lobo temporal e esclerose hipocampal unilateral que estão sendo submetidos a transplante autólogo de células-tronco da medula óssea. Embora haja grande expectativa em relação a esta perspectiva terapêutica, os estudos ainda são iniciais e dependentes de pesquisas pré-clínicas e clínicas.

REFERÊNCIAS

- Arida, RM, Scorza, FA, dos Santos, NF, Peres, CA, Cavalheiro, EA. Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats. *Epilepsy Res.* 1999; 37:45–52.
- Banquet, JP. Spectral analysis of the EEG in meditation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1973; 35:143–151.
- Barioni, Salgado PC, Teixeira, Fernandes P, Cendes, F. Pre-surgery expectations and post-surgery life-changing validation process. *Epileptic Disord.* 2008; 10:290–296.
- Beekwilder, JP, Beems, T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 2010; 27:130–138.
- Beleza, P. Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *Eur Neurol.* 2009; 62:65–71.
- Benifla, M, Otsubo, H, Ochi, A, Snead, OC, 3rd., Rutka, JT. Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and outcomes. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22:992–998.
- Betts, T. Aromatherapy and Hypnosis. In: Devinsky O, Schachter S, Pacia S, eds. *Complementary and alternative therapies for epilepsy*. New York: Demos Medical Publishing, 2005.
- Betts, T. Further experience of the smell memory technique in the behavioral treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 1996; 37:S60.
- Brown, S, Betts, T, Crawford, P, Hall, B, Shorvon, S, Wallace, S. Epilepsy needs revisited: a revised epilepsy needs document for the UK. *Seizure.* 1998; 7:435–446.
- Brown, SW, Strong, V. The use of seizure-alert dogs. *Seizure.* 2001; 10:39–41.
- Carne, RP, O'Brien, TJ, Kilpatrick, CJ, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain.* 2004; 127:2276–2285.
- Cendes, F, Knowlton, RC, Novotny, E, Li, LM, Antel, S, Sawrie, S, et al. Magnetic resonance

spectroscopy in epilepsy: clinical issues. *Epilepsia*. 2002; 43:32–39.

Chang, EF, Barbaro, NM. Nonresective epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2010; 51(Suppl 1):87–89.

Comry, JA, Pearl, PL. Herbal Therapy in Epilepsy. In: Devinsky O, Schachter S, Pacia S, eds. *Complementary and alternative therapies for epilepsy*. New York: Demos Medical Publishing, 2005.

Costa-Ferro, ZS, Vitola, AS, Pedroso, MF, et al. Prevention of seizures and reorganization of hippocampal functions by transplantation of bone marrow cells in the acute phase of experimental epilepsy. *Seizure*. 2010; 19:84–92.

Cross, JH, Neal, EG. The ketogenic diet—update on recent clinical trials. *Epilepsia*. 2008; 49(Suppl 8):6–10.

Cross, JH. Epilepsy surgery in children: no longer a last resort. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52:111–112.

da Costa, JC. Tratamento cirúrgico das epilepsias na criança. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2006; 12:11.

Deepak, KK. Meditation. In: Devinsky O, Schachter S, Pacia S, eds. *Complementary and alternative therapies for epilepsy*. New York: Demos Medical Publishing, 2005.

Duncan, JS. Epilepsy surgery. *Clin Med*. 2007; 7:137–142.

Efron, R. The conditioned inhibition of uncinuate fits. *Brain*. 1957; 80:10.

Ferrie, CD, Patel, A. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (LGS). *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13:493–504.

Foldvary, N, Klem, G, Hammel, J, Bingaman, W, Najm, I, Luders, H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*. 2001; 57:2022–2028.

Helmstaedter, C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2004; 5(Suppl 1):S45–S55.

Hughes, JR, Daaboul, Y, Fino, JJ, Shaw, GL. The “Mozart effect” on epileptiform activity. *Clin Electroencephalogr*. 1998; 29:109–119.

Jeha, LE, Najm, I, Bingaman, W, Dinner, D, Widdess-Walsh, P, Luders, H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*. 2007; 130:574–584.

Jeha, LE, Najm, IM, Bingaman, WE, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2006; 66:1938–1940.

Kelemen, A, Barsi, P, Eross, L, et al. Long-term outcome after temporal lobe surgery—prediction of late worsening of seizure control. *Seizure*. 2006; 15:49–55.

Kim, DW, Kim, HK, Lee, SK, Chu, K, Chung, CK. Extent of neocortical resection and surgical outcome

of epilepsy: Intracranial EEG analysis. *Epilepsia* 2010;

Kwan, P, Arzimanoglou, A, Berg, AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009.

Lach, LM, Elliott, I, Giecko, T, et al. Patient-reported outcome of pediatric epilepsy surgery: Social inclusion or exclusion as young adults? *Epilepsia*. 2010.

Langfitt, JT, Wiebe, S. Early surgical treatment for epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21:179–183.

Loddenkemper, T, Holland, KD, Stanford, LD, Kotagal, P, Bingaman, W, Wyllie, E. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics*. 2007; 119:930–935.

Luciano, DJ, Spinella, M. Herbal Treatment of Epilepsy: Phytotherapy. In: Devinsky O, Schachter S, Pacia S, eds. *Complementary and Alternative Therapies for Epilepsy*. New York: Demos Medical Publishing, 2005.

Luders, H Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa Healthcare, 2008.

Matsuda, H, Matsuda, K, Nakamura, F, et al. Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: a multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2009; 23:283–291.

McIntosh, AM, Kalnins, RM, Mitchell, LA, Fabinyi, GC, Briellmann, RS, Berkovic, SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004; 127:2018–2030.

Morita, ME, Cendes, F. Quantitative MRI techniques in MTLE: toward a better understanding of hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2010; 51(Suppl 1):76–79.

Muller, B. Massage and Seizure control. In: Devinsky O, Schachter S, Pacia S, eds. *Complementary and alternative therapies for epilepsy*. New York: Demos Medical Publishing, 2005.

Neal, EG, Chaffe, H, Schwartz, RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7:500–506.

Noachtar, S, Borggraefe, I. Epilepsy surgery: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15:66–72.

Oliveira, AJ, da Costa, JC, Hilario, LN, Anselmi, OE, Palmieri, A. Localization of the epileptogenic zone by ictal and interictal SPECT with 99mTc-ethyl cysteinate dimer in patients with medically refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1999; 40:693–702.

Pato-Pato, A, Cimas-Hernando, I, Lorenzo-Gonzalez, JR, Vadillo-Olmo, FJ. The economic impact of epilepsy. *Rev Neurol*. 2004; 39:450–453.

Puri, BK, Koepp, MJ, Holmes, J, Hamilton, G, Yuen, AW. A 31-phosphorus neurospectroscopy study of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intervention with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in patients with chronic refractory epilepsy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007; 77:105–107.

- Romanelli, P, Anschel, DJ. Radiosurgery for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2006; 5:613–620.
- Roper, SN. Surgical treatment of the extratemporal epilepsies. *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 8):69–74.
- Rosenfeld, WE, Roberts, DW. Tonic and atonic seizures: what's next–VNS or callosotomy? *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 8):25–30.
- Rosenow, F, Luders, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001; 124:1683–1700.
- Rossetti, AO, Kaplan, PW. Seizure semiology: an overview of the 'inverse problem'. *Eur Neurol*. 2009; 63:3–10.
- Schlanger, S, Shinitzky, M, Yam, D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2002; 43:103–104.
- Schramm, J, Clusmann, H. The surgery of epilepsy. *Neurosurgery*. 2008; 62(Suppl 2):463–481. [discussion 81.].
- Schuele, SU, Luders, HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol*. 2008; 7:514–524.
- Schultz, JHLWAutogenic Therapy. New York: Grune & Stratton, 1969.
- Spencer, S, Huh, L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008; 7:525–537.
- Spooner, CG, Berkovic, SF, Mitchell, LA, Wrennall, JA, Harvey, AS. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology*. 2006; 67:2147–2153.
- Tellez-Zenteno, JF, Hernandez, Ronquillo L, Moien-Afshari, F, Wiebe, S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010; 89:310–318.
- Terra, VC, Scorza, FA, Cavalheiro, EA, et al. Pediatric epilepsy surgery and sudden unexpected death epilepsy: the contribution of a Brazilian epilepsy surgery program. *Childs Nerv Syst*. 2010.
- Unnwongse, K, Wehner, T, Foldvary-Schaefer, N. Selecting Patients for Epilepsy Surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010.
- Wehner, T, Luders, H. Role of neuroimaging in the presurgical evaluation of epilepsy. *J Clin Neurol*. 2008; 4:1–16.
- Weiner, HL, Carlson, C, Ridgway, EB, et al. Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis: results of a novel approach. *Pediatrics*. 2006; 117:1494–1502.
- Wiebe, S, Blume, WT, Girvin, JP, Eliasziw, M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345:311–318.
- Yuen, AW, Sander, JW, Fluegel, D, et al. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy: a randomized trial. *Epilepsy Behav*. 2005; 7:253–258.

Yuen, AW, Sander, JW, Flugel, D, et al. Erythrocyte and plasma fatty acid profiles in patients with epilepsy: does carbamazepine affect omega-3 fatty acid concentrations? *Epilepsy Behav.* 2008; 12:317–323.

Yuen, AWSJW. Is omega-3 fatty acid deficiency a factor contributing to refractory seizures and SUDEP? A hypothesis. *Seizure.* 2004; 13:3.

Zaknun, JJ, Bal, C, Maes, A, et al. Comparative analysis of MR imaging, ictal SPECT and EEG in temporal lobe epilepsy: a prospective IAEA multi-center study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35:107–115.

CAPÍTULO 58

Crises Não Epilépticas Psicogênicas

Luciano de Paola

Epilepsia é uma condição médica comum e com expressão clínica variável. Crises epilépticas constituem o carro-chefe do diagnóstico. Porém, de forma frustrante, são raramente presenciadas no mundo de atendimento ambulatorial, povoado por clínicos gerais, internistas e, obviamente, neurologistas. Estes profissionais recebem pacientes com histórias variadas, cursando invariavelmente com algum tipo de “ataque”, pontuado por alteração ou perda da consciência e associado a comportamentos diversos, por vezes bizarros. Não raramente os próprios pacientes terão dificuldade em expressar seus sintomas, em função da óbvia modificação de seu nível de percepção dos eventos ou por receios, tabus e medos variados. O mesmo conjunto pode também comprometer a acurácia da informação obtida junto a familiares ou testemunhas dos eventos. “Foi mesmo uma crise epiléptica?” Esta pergunta atormenta médicos há séculos, e a estratificação de nossa profissão coloca o neurologista como último elo desta corrente, o responsável efetivo pela resposta final. Armado com uma série de perguntas-chaves e, possivelmente, frustrado por um exame clínico de achados relativamente pobres, certamente solicitará alguns exames complementares. Sem dúvida, haverá também alguma cautela com a sensibilidade, especificidade e qualidade técnica com que estes exames serão realizados. E, neste universo menos do que ideal, o dilema “isto é epilepsia?” pede uma solução e tem implicações práticas imediatas. Tratar ou não tratar como “crise epiléptica”, a mais contundente delas. Isso porque erra quem perde o diagnóstico, porém compromete mais aquele que imputa “epilepsia” (e seu tratamento) a fenômenos não epilépticos. A última condição implica iatrogênese medicamentosa (uso inadequado de drogas antiepilépticas) e psicossocial, associando o indivíduo a limitações, estigmas e preconceito que infelizmente ainda existem quanto à epilepsia. A reversão deste cenário poderá tomar anos. Os grandes imitadores de epilepsia incluem tonteira, síncope, migrânea, distúrbios do sono, distúrbios de movimento paroxístico e algumas condições metabólicas ou vasculares. Em comum, estas apresentações costumam ter um curso relativamente definido e concorrem com recursos diagnósticos mais ou menos específicos (p. ex.: polissonografias, teste da inclinação e exames laboratoriais) que alicerçam sua base fisiológica/orgânica, determinando um melhor embasamento terapêutico. Crises não epilépticas psicogênicas (CNEPs), entretanto, definem o grupo mais desafiador entre as condições que simulam epilepsia. Este capítulo é dedicado a familiarizar o profissional em atenção primária à saúde e o neurologista com este diagnóstico. As CNEPs são extremamente frequentes, claramente subdiagnosticadas, potencialmente incapacitantes e de tratamento complexo. Caracterizam também a mais pura expressão da fronteira entre a neurologia e a psiquiatria, uma linha tênue que permeia o consultório de todos os envolvidos com as ciências neurológicas. Um tema a ser conhecido.

ASPECTOS CONCEITUAIS E EPIDEMIOLÓGICOS: ENTENDENDO E QUANTIFICANDO O PROBLEMA

CNEPs são episódios de alteração de movimento, sensação ou experiências que lembram crises epiléticas, porém não são associadas a descargas elétricas cerebrais de padrão ictal. Mais ainda, as CNEPs não encontram explicação em processos fisiológicos, como hipotensão ou bradicardia, e não devem preencher critérios para desordens de natureza “explicável”, como migrânea ou distonia paroxística, por exemplo. Claramente a definição foi sendo aprimorada ao longo dos anos, uma vez que mais e mais eventos paroxísticos encontravam “explicação não psicogênica”. A própria denominação “crises não epiléticas psicogênicas” é relativamente recente e permanece objeto de discussão quanto à sua objetividade. A terminologia foi amplamente discutida e termos como “histeria”, “epilepsia histérica”, “pseudocrises”, “eventos não epiléticos”, “ataques não epiléticos”, entre outros, caíram em desuso, de modo geral por serem inadequados ou francamente derogatórios.

Descrições de crises não epiléticas são tão antigas quanto as de epilepsia. Hipócrates (400 a.C.) fez alusão a episódios que “pareciam epilepsia” e, a partir desta observação, há incontáveis referências históricas a este padrão de distinção. Mais impactantes, contudo, foram as contribuições, já bastante sistematizadas, de Gowers e Charcot (século XIX), proporcionando um legítimo tutorial ao diagnóstico diferencial entre crises epiléticas e crises “histéricas ou histeroides”. Mais do que a grande perspicácia e o senso observacional, o que motivou estes pioneiros foi certamente o volume de pacientes com este diagnóstico. Chamava atenção à época e pôde ser mais bem estudado contemporaneamente.

A sistematização do diagnóstico de epilepsia, via recursos diagnósticos e tratamentos específicos, nas décadas de 1920 e 1930, a profusão de centros de epilepsia a partir dos anos 1950 e 1960 e o advento da videomonitoração e da moderna neuroimagem, a partir das décadas de 1970 e 1980, permitiram um repertório epidemiológico sobre epilepsia e CNEP. Os números tornaram-se clássicos. A prevalência de epilepsia (0,5%-1%), a proporção de crises clinicamente intratáveis neste grupo de pacientes (20%-30% dos casos), a chance de referência destes a centros de atendimento terciário (20%-50%) e a porcentagem (conservadora) de CNEP observadas nestes centros (pelo menos 10% a 20%) permitiram a Benbadis e Hauser estimar a prevalência de CNEP em 2-33/100.000, fazendo desta uma condição neurológica de extremo interesse. Existe vasto suporte de literatura indicando um predomínio do sexo feminino, possivelmente na ordem de 4:1, havendo razões históricas, culturais e relacionadas com a psicopatologia de base para esta diferença.

Etiologia (*sensu lato*) e as tentativas de classificação: duas situações difíceis, não perfeitamente equacionadas

Existem várias formas de definir a etiologia das CNEPs. Seria possivelmente simplista (e inapropriado) implicar causas psiquiátricas, de modo geral graves, determinando “somatização” a origem destas crises.

Mais recentemente, um modelo multidimensional com base em predisposição, precipitação, perpetuação e fatores desencadeantes tem sido discutido. Estas são expressões semelhantes a outras condições definidas por “sintomas não explicados sob a perspectiva médica”, como fadiga crônica, intestino irritável, fibromialgia, entre numerosas situações que, como um todo, podem estar presentes em pelos menos 15% dos pacientes em geral. Especificamente no ambiente de atendimento neurológico, as condições medicamente não explicadas têm apresentação semiológica variada, elevados graus de incapacitação, alta incidência de estresse e são, de maneira global, consideradas difíceis em seu tratamento.

Pacientes diagnosticados com CNEP têm vulnerabilidade excessiva a este tipo de manifestação, fatores predisponentes podem determinar a época da maior susceptibilidade ao aparecimento dos sintomas, fatores perpetuadores conferem seu curso crônico e fatores precipitantes determinam

temporalmente o momento preciso do início das crises. A grande vantagem deste modelo etiológico é permitir, em um mesmo paciente, a inclusão e a coexistência de diferentes conceitos etiológicos. Assim, um trauma na infância pode-se tornar significativo na idade adulta após uma sucessão de eventos pontualmente negativos, ocorrendo a qualquer momento na vida, em um cenário envolto por perdas afetivas ou materiais.

Luther *et al* e, posteriormente, Gurnit e Gates foram os idealizadores das primeiras tentativas de classificação das CNEPs. Em 1993 Gates e Erdahl tentaram uma adaptação da classificação das CNEPs à terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III) e, posteriormente, Gates e Mercer evoluíram este projeto utilizando o DSM-IV. Gates e Martin tentaram um algoritmo baseado no DSM-IV, adaptado a uma nomenclatura própria, os chamados “eventos que se assemelham a crises”, sendo estes classificados em crises epiléticas, crises sintomáticas (que incluiriam as crises não epiléticas fisiológicas) e as crises não epiléticas psicogênicas. Longe de ser completamente esclarecido, o tema de classificação das CNEPs foi recentemente reavaliado por Griffith e Szaflarski, com uma análise das classificações com bases distintas, na semiologia, nos testes de personalidade e na etiologia. Os mesmos autores revisam tendências mais atuais, como as que propõem o agrupamento de todos os sintomas pseudoneurológicos (anteriormente definidos como conversivos e agrupados sob desordens somatoformes) como desordens dissociativas. A controvérsia permanece e, ao que parece, não haverá consenso a ser alcançado para a normatização no DSM-V, a ser proposto em futuro próximo.

De forma mais prática, considerando a necessidade de fichas a serem preenchidas e da geração de relatórios médicos com as mais diversas finalidades, as desordens psicológicas associadas às CNEPs poderiam ser divididas em crises não epiléticas associadas a conversão/dissociação, desordens psiquiátricas com fenômenos que lembram crises epiléticas (p. ex.: ataques de pânico ou catatonia) e desordens factícias. Impossível evitar o efeito etéreo que estes conceitos costumam causar ao neurologista de formação mais tradicionalista. Mas há alguma lógica nesta opção.

Desordens conversivas ensejam a “perda ou alteração no controle das funções motoras ou sensitivas, sugerindo uma condição neurológica ou médica em geral; existe, neste caso, a prerrogativa de que fatores psicológicos estejam relacionados com o desenvolvimento dos sintomas, os quais não podem ser explicados por esta condição neurológica ou médica, nem por efeito direto de alguma substância”. As CNEPs são parte de uma desordem conversiva. Podem também estar associadas a uma desordem dissociativa, a qual, por definição, prevê uma “rotura nos mecanismos – habitualmente integrados – de consciência, memória, identidade e percepção do ambiente”.

Episódios de pânico cursam com sintomatologia autonômica acentuada e de ocorrência paroxística – taquicardia, palpitações, dispneia, tremor – acrescidos da sensação de tragédia iminente. Já a catatonia envolve prolongados períodos de alteração da consciência e imobilidade. Estas condições parecem, de certa forma, mais objetivas ao neurologista. Porém a distinção entre pânico puro e a ansiedade associada a crises epiléticas, por exemplo, ou a diferenciação entre a catatonia psicogênica daquela associada a quadro metabólicos pode ser complexa.

Desordem factícia ocorre em pacientes que produzem sintomas intencionalmente, sejam físicos ou psicológicos, com o claro objetivo de assumir o papel de doente, porém sem incentivo externo aparente para tal, o que já acontece com os simuladores puros, cujos ganhos são bastante definidos. Ambas as situações podem tomar a forma de CNEP.

Os exemplos anteriores pontuam as dificuldades em sistematizar etiologia e classificação de CNEP. A [Tabela 58.1](#) (adaptada) sumariza alguns dos quadros mais comumente associados à CNEP dentro de um modelo classificatório ainda utilizado, porém, passível de crítica.

Tabela 58.1

Crises não epiléticas psicogênicas

1. Transtornos com sintomas psicóticos
2. Transtornos de ansiedade
 - Pânico (com e sem agorafobia)
 - Estresse pós-traumático
 - Estresse agudo
3. Transtornos dissociativos
 - Fuga dissociativa
 - Transtorno de despersonalização
 - Transtorno dissociativo não especificado
4. Transtornos somatoformes
 - Somatização
5. Simulação
6. Desordem factícia

Adaptada de De Paola L. Crises não epiléticas. In: Cukiert A (ed.). Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos Ltda.; 2002. p. 201–12.

DIAGNÓSTICO: AS PISTAS, AS ARMADILHAS E AS ARMAS DISPONÍVEIS

O diagnóstico de CNEP é fundamentado em uma boa história clínica. Tendo em mente que a maioria dos eventos não será presenciada no momento da avaliação, os dados de anamnese, descritos pelo paciente e/ou acompanhantes, serão fundamentais na estruturação do diagnóstico de CNEP. Evidentemente estes dados serão confrontados com a conhecida forma de apresentação das crises epiléticas clássicas, e as divergências desta apresentação levantarão a hipótese de CNEP. A importância da história clínica é de ordem que um bom valor preditivo é relatado a partir *screenings* via entrevista telefônica. A [Tabela 58.2](#) resume as principais características da história clínica que levarão ao diagnóstico de suspeição de CNEP. Em adição aos dados descritos nesta tabela, outros indícios de menor valor preditivo poderiam ser citados. A ausência de crises na infância, particularmente abaixo dos 10 anos de idade, em composição com outros elementos, favorece a hipótese de crises psicogênicas. O mesmo ocorre com histórias sugestivas de estados de mal recorrentes, essencialmente correspondendo a episódios extremamente prolongados de crises, que se repetem no tempo e cuja cessação não é associada à necessidade de hospitalização. O mesmo se aplica à comorbidade com fibromialgia e dor crônica não explicada. A despeito do exposto, deve-se levar em conta que mesmo examinadores treinados podem ter dificuldade em obter detalhes na história clínica, ainda que atuem de forma programática e proativa, inquirindo especificamente para elementos sugestivos de CNEP.

Tabela 58.2

Dados de anamnese sugestivos do diagnóstico de CNEP

1. Elevada frequência de crises
2. Mudanças frequentes na semiologia das crises
3. Ausência da mudança de padrão ou frequência de crises com uso de DAEs
4. Fatores desencadeantes ("gatilhos") emocionais
5. Crises nunca testemunhadas por circunstantes
6. Crises sempre na presença de circunstantes
7. Preocupação excessiva ou descaso paradoxal com as crises
8. Antecedentes de abuso (físico ou sexual)
9. Contato prévio com pessoas com epilepsia
10. História de admissões em salas de emergência com sintomas indefinidos
11. História de tratamento psiquiátrico
12. História de múltiplos procedimentos invasivos

Adaptada de Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: an overview. In: Schachter SC, Holmes GL, Dorothée G A (eds.). Behavioral aspects of epilepsy: principles and practice. Kasteleijn-Nostl Trenité. New York: Demos; 2008. p. 411–20. De Paola L. Crises não epiléticas. In: Cukiert A (ed.). Trata-mento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos Ltda; 2002. p. 201–12. Benbadis SR, La France, Jr WC. Clinical features and the role of video-eeg monitoring. In: Schachter SC, France WC Jr (eds.). Gates and Rowan's nonepileptic seizures, 3rd ed. UK: Cambridge University Press; 2010. p. 38–50.

A partir da suspeição de CNEP, via história clínica, é possível a instrumentalização do diagnóstico. A monitoração contínua com videoeletroencefalografia (VEEG) tem quatro indicações principais: o diagnóstico diferencial de eventos paroxísticos, a classificação de crises epiléticas, a quantificação de crises epiléticas e a efetiva localização das zonas irritativa e de início ictal, visando tratamento cirúrgico de epilepsia. A VEEG permanece como padrão-ouro no diagnóstico de CNEP. Seria justo afirmar que, em mãos experientes, a documentação do evento paroxístico em questão, associada a uma boa abordagem neurológica e psiquiátrica, definirá com elevado grau de confiabilidade a maior parte dos casos de CNEP.

A Tabela 58.3 resume as principais características semiológicas envolvidas no diagnóstico de CNEP, em sua totalidade validadas a partir de estudos com VEEG. A exemplo do descrito com os dados de anamnese, há outros elementos observados nas unidades de VEEG que sugerem, de forma menos contundente, porém contextualmente interessante, o diagnóstico de CNEP. Por exemplo, o curioso relato de Burneo *et al.*, em que, entre os 23 pacientes que trouxeram animais de pelúcia (*teddy bears*) às unidades de VEEG, 20 apresentavam CNEP. E os três pacientes restantes, com diagnóstico de epilepsia, apresentavam também comorbidades psiquiátricas, estabelecendo 5% de sensibilidade e 99% de especificidade para esta prática. De forma reversa, sinais classicamente associados a crises epiléticas, como trauma, laceração de língua e incontinência urinária, não são exclusividade destas crises e podem ser observados em até 60% dos pacientes com CNEP.

Tabela 58.3

Dados semiológicos sugestivos do diagnóstico de CNEP

1. Início gradual e progressão não fisiológica das crises
2. Atividade motora descontínua
3. Movimentos fora de fase dos membros
4. Duração prolongada
5. Postura distônica prolongada ou opistótono

6. Movimentos em báscula do quadril
7. Não envolvimento da musculatura facial
8. Cessação excessivamente lenta da crise
9. Choro durante a crise
10. Autodesorientação no pós-crise
11. Rápida orientação após as crises
12. Ausência de cianose
13. Movimentos modificados por examinador durante a crise
14. Manutenção dos olhos fechados durante a crise
15. Crises induzidas por sugestão

Adaptada de Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: an overview. In: Schachter SC, Holmes GL, Dorothée G A (eds.). Behavioral aspects of epilepsy: principles and practice. Kasteleijn-Noslt Trenité. New York: Demos; 2008. p. 411–20. De Paola L. Crises não epiléticas. In: Cukiert A (ed.). Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos Ltda; 2002. p. 201–12. Benbadis SR, La France, Jr WC. Clinical features and the role of video-eeg monitoring. In: Schachter SC, France WC Jr (eds.). Gates and Rowan's nonepileptic seizures, 3rd ed. UK: Cambridge University Press; 2010. p. 38–50.

Outro aspecto importante da chamada instrumentalização do diagnóstico de CNEP diz respeito a técnicas de indução. O tema é controverso e objeto de várias publicações do tipo prós e contras. De forma resumida, seriam potenciais vantagens das técnicas de indução: a especificidade elevada (quase 100%), a resolutividade em casos duvidosos nos quais a interpretação da VEEG é prejudicada, em casos em que há concorrência com o diagnóstico de epilepsia e existe dúvida quanto à existência de eventos mistos (epiléticos e não epiléticos) e, finalmente, potencial redução do tempo de monitoração, via estabelecimento precoce do diagnóstico, favorecendo os aspectos econômicos envolvidos. O principal argumento contrário ao uso destas técnicas é o prejuízo ao relacionamento médico-paciente, pontuado pela sensação de que o último teria sido enganado pelo médico-assistente. Tecnicamente, diversas modalidades de indução foram utilizadas, envolvendo solução salina intravenosa, algodões embebidos em álcool e usados por via transdérmica, hiperventilação, fotoestimulação e sugestão. Existe clara preferência pelas três últimas, com melhor documentação de protocolos e resultados.

A avaliação neuro-hormonal ou testes laboratoriais pós-ictais são, essencialmente, mensurações dos níveis séricos de prolactina. Os números são algo variáveis em diferentes estudos, porém a prolactina sérica elevada 15-20 minutos após uma crise ocorre em 88% das crises generalizadas tônico-clônicas, 64% das crises parciais complexas e 12% das crises parciais simples. Os falsos positivos incluem a concomitância no uso de antagonistas dopaminérgicos, tricíclicos, estimulação mamária e síncope. Falsos negativos ocorrem com o uso de agonistas dopaminérgicos e crises do lobo frontal. Como regra geral, níveis equivalentes a duas vezes o valor de referência, 10-20 minutos após o icto, é considerado um dado corroborativo na diferenciação entre crises generalizadas tônico-clônicas e parciais complexas *versus* CNEP. A avaliação dos níveis de cortisol, do número de leucócitos, da creatinofosfoquinase (CPK) e enolase não se mostrou suficientemente consistente em diferenciar crises epiléticas e não epiléticas.

Da mesma forma, há alguma frustração nos resultados obtidos com estudos por neuroimagem

estrutural e funcional em pacientes com CNEP. A presença ou ausência de alterações nestes exames não confirma ou exclui o diagnóstico de CNEP. Vale lembrar, contudo, que cerca de 10% dos pacientes com CNEPs puras podem apresentar lesões estruturais em seus exames de ressonância magnética (RM).

A avaliação neuropsicológica é composta por um conjunto de instrumentos destinados essencialmente à determinação de capacidades cognitivas dos pacientes, sendo rotineiramente utilizada em centros terciários de epilepsia como parte do protocolo de avaliação da candidatura ao tratamento cirúrgico de epilepsia. Foi empregada em indivíduos com CNEP na expectativa de que seus resultados pudessem contribuir para a distinção entre epilepsia e CNEP. Não houve diferenças significativas entre estas duas populações, porém ambas apresentaram déficits cognitivos de forma mais significativa do que os controles normais.

COEXISTÊNCIA DE EPILEPSIA E CNEP: O GRANDE DESAFIO

Sem dúvida, o maior desafio no diagnóstico e manejo clínico é a coexistência de crises epiléticas e CNEP. Os números relacionados com esta associação são inconsistentes na literatura. A prevalência de crises epiléticas (CE) em pacientes com CNEP varia entre 5% e 50%. A razão para tal discrepância deve-se a diferenças no rigor com que é estabelecido o diagnóstico de epilepsia (com base na história clínica puramente, em crises testemunhadas, em efetivas alterações do eletroencefalograma [EEG] ou documentação de crises via VEEG). A utilização dos critérios mais rígidos sugere a concorrência de epilepsia em 10%-20% dos pacientes com CNEP. A questão enfocada pela outra perspectiva, ou seja, a frequência de CNEP em pacientes com epilepsia bem definida, é também problemática, com números variando entre 2% e 20%. Uma vez mais, esta variação é derivada do rigor maior ou menor na conceituação de epilepsia e CNEP.

TRATAMENTO: DA COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO À REMISSÃO DE CRISES

O tratamento das CNEPs se inicia com a comunicação do diagnóstico. Em várias áreas da medicina a apresentação do diagnóstico é complexa. Em CNEP, entretanto, significa, em muitas circunstâncias, informar que o diagnóstico inicial (epilepsia) é incorreto. Cumpre ressaltar que estes pacientes assumiram serem pessoas com epilepsia por anos previamente ao diagnóstico correto, sofreram toda sorte de estigma e preconceito típicos do diagnóstico de epilepsia e foram tratados, frequentemente, de forma inapropriada e malsucedida com uma variedade de drogas antiepiléticas. Logo após a comunicação do diagnóstico há espaço para revolta e frustração, além de dúvidas sobre esta nova condição (CNEP), produzindo sensações como “sentir-se abandonado ao limbo”, conforme relatos *verbatim* de alguns pacientes. Em condições ideais (em geral em centros terciários) o diagnóstico deveria ser comunicado via uma abordagem multiprofissional, incluindo o neurologista (habitualmente o responsável pela definição diagnóstica), um psiquiatra e/ou psicólogo e um assistente social. Uma vez mais, em termos práticos, boa parte desta tarefa caberá ao neurologista, um agente fundamental na transição entre os diagnósticos de epilepsia e CNEP e o elo natural com a abordagem psiquiátrica que invariavelmente será necessária. Como regra, o neurologista é o personagem de apoio dos pacientes, por meio de um vínculo previamente estabelecido, e também o responsável pela alteração do regime medicamentoso, envolvendo a redução e a eventual retirada das drogas antiepiléticas.

Gates recomenda seis cuidados especiais com este grupo de pacientes: a) acessar depressão e abordá-la apropriadamente com antidepressivos e (psico)terapia; b) acessar alguma forma de pânico,

utilizar antidepressivos e (com cautela) diazepínicos, além de terapia cognitiva; c) acessar antecedentes de trauma e indicar terapia; d) avaliar a possibilidade de desordem dissociativa (comum); e) avaliar fatores subjacentes/desencadeantes; f) avaliar estrutura familiar e conjugal.

A essência do tratamento é psicológica. A ideia é fundamentada na existência de um conflito, trauma ou dilema não verbalizado a ser identificado e utilizado para envolver o paciente em um tratamento específico. A melhor linha a ser adotada permanece objeto de grande discussão. As linhas psicanalítica, psicodinâmica, interpessoal, cognitivo-comportamental ou abordagens alternativas, como *biofeedback* ou hipnose, foram utilizadas. Não há estudos comparativos ou controlados de peso que permitam estabelecer com precisão o melhor caminho a seguir.

Em suas várias publicações no tema, Gates enfatiza a incrível variabilidade de prognósticos em CNEP, com a cessação de eventos após diagnóstico apropriado e tratamento efetivo ocorrendo em 25%-87% dos pacientes, diversidade fundamentada nas várias e distintas técnicas utilizadas no tratamento. Reuber, em um longo estudo de seguimento a 164 pacientes, sugere que 11 anos após as manifestações iniciais e 4 anos após o diagnóstico, dois terços dos pacientes permanecem apresentando CNEP e pelo menos metade continua dependente de alguma forma de auxílio (social). Evidentemente este pessimismo não encontra eco em estudos provenientes de outros grupos, com melhores porcentagens a oferecer. Mas o otimismo costuma ser cauteloso quanto ao prognóstico de CNEP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

CNEPs são comuns, subdiagnosticadas e possivelmente subtratadas. Há 10 anos, em um editorial, Gates propunha um chamamento: “CNEP: tempo para progresso”. O texto indicava ao leitor o impacto dos números relacionados com a incidência e o prognóstico das CNEPs e clamava por protocolos e estudos controlados em múltiplos centros terciários visando determinar a melhor conduta em casos de CNEP. Uma década mais tarde, e a despeito de grande progresso, ainda há muito por fazer. Em outro editorial, este mais recente, La France e Benbadis pontuam um atraso diagnóstico de, em média, 7-10 anos nesta população, a um custo estimado de US\$ 900 milhões anuais em serviços médicos relacionados com recursos de diagnósticos e tratamentos equivocados. Fica a expectativa de que a inserção de capítulos como este em livros destinados ao neurologista e demais interessados em neurociências promova o necessário índice de suspeita no diagnóstico de CNEP e o aumento do reconhecimento desta grave condição.

REFERÊNCIAS

Benbadis, SR, Hauser, WA. An estimate of the prevalence of psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure*. 2000; 9:280–281.

Benbadis, SR, La France, WC, Jr. Clinical features and the role of video-EEG monitoring. In: Schachter SC, La France WC, Jr., eds. *Gates and Rowan's nonepileptic seizures*. 3rd ed. UK: Cambridge University Press; 2010:38–50.

Benbadis, SR. Provocative techniques should be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2009; 15:106–109.

Blum, AS, La France, WC, Jr. Psychogenic nonepileptic events: overview of psychological nonepileptic seizures. In: Ettinger AB, Kanner AM, eds. *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis*

and treatment. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007:420–431.

Burneo, JG, Martin, R, Powell, T, et al. Teddy bears: an observational finding in patients with non-epileptic events. *Neurology*. 2003; 61:714–715.

Chen, DK, So, YT, Fischer, RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005; 65:668–675.

Cragar, DE, Berry, DT, Fakhoury, TA, et al. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. *Neuropsychol Rev*. 2002; 12:31–64.

De Paola, L. Crises não-epilépticas. In: Cukiert A, ed. *Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle*. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos Ltda.; 2002:201–212.

Gates, JR, Erdahl, P. Classification of nonepileptic events. In: Rowan AJ, Gates JR, eds. *Nonepileptic seizures*. 1st ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1993:21–30.

Gates, JR, Mercer, K. Nonepileptic events. *Sem Neurol*. 1995; 15:167–174.

Gates, JR, Ramani, V, Whalen, S, et al. Ictal characteristics of pseudoseizures. *Arch Neurol*. 1985; 42(1):183–187.

Gates, JR. Nonepileptic seizures: Time for progress. *Epilepsy Behav*. 2000; 1:2–6.

Gates, JR. Psychiatric aspects of nonepileptic seizures: psychogenic NES. In: Kaplan PW, Fischer RS, eds. *Imitators of epilepsy*. 2nd ed. New York: Demos; 2005:255–260.

Griffith, NM, Szaflarski, JP. Epidemiology and classification of psychogenic nonepileptic seizures. In: Schachter SC, La France WC, Jr., eds. *Gates and Rowan's nonepileptic seizures*. 3rd ed. UK: Cambridge University Press; 2010:3–16.

Gumnit, RJ, Gates, JR. Psychogenic seizures. *Epilepsia*. 1986; 27(S2):124–129.

Hamilton, JC, Martin, RC, Stone, J, et al, The burden of psychogenic nonepileptic seizures (PNES) in context: PNES and medically unexplained symptoms Schachter SC, France WC, Jr., eds. *Gates and Rowan's nonepileptic seizures*. 3rd ed. Cambridge University Press, UK, 2010.:27–37

Kanner, AM. Is the neurologist's role over once the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures is made? *No! Epilepsy Behav*. 2008; 12:1–2.

Krumholz, A, Ting, T. Coexisting epilepsy and nonepileptic seizures. In: Kaplan PW, Fischer RS, eds. *Imitators of epilepsy*. 2nd ed. New York: Demos; 2005:261–276.

La France, WC, Jr., Benbadis, SR. Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures. *Neurology*. 2006; 66:1620–1621.

Leeman, BA. Provocative techniques should not be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2009; 15:110–114.

Luther, JS, McNamara, JO, Carwile, S. Pseudoepileptic seizures: methods and video analysis to aid diagnosis. *Ann Neurol.* 1982; 12:458–462.

Martim, R, Gates, JR. Nosology, classification and differential diagnosis of nonepileptic seizures: An alternative proposal. In: Gates JR, Rowan AJ, eds. *Nonepileptic seizures*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000:253–267.

O'sullivan, SS, Spillane, JE, McMahon, EM, et al. Clinical characteristics and outcome of patients diagnosed with psychogenic nonepileptic seizures: a 5-year review. *Epilepsy Behav.* 2007; 11:77–84.

Reuber, M, Elger, CE. Psychogenic nonepileptic seizures: an overview. In: Schachter SC, Holmes GL, Dorothee GA, eds. *Behavioral aspects of epilepsy: principles and practice*. Kasteleijn-Noslt Trenité. New York: Demos; 2008:411–420.

Reuber, M, Fernandez, G, Helmstaedter, C, et al. Evidence of brain abnormality in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2002; 3:249–254.

Reuber, M, Pukrop, R, Bauer, J, et al. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10 year follow-up in 164 patients. *Ann Neurol.* 2003; 53:305–311.

Reuber, M. Psychogenic nonepileptic seizures: answers and questions. *Epilepsy Behav.* 2008; 622–635.

Silva, W, Giagante, B, Saizar, R, et al. Clinical features and prognosis of nonepileptic seizures in a developing country. *Epilepsia.* 2001; 42:398–401.

Thompson, R, Isaac, CL, Rowse, G, et al. What is like to receive a diagnosis of nonepileptic seizures? *Epilepsy Behav.* 2009; 14:508–515.

Widdess-Walsh, P, Nadkarni, S, Devinsky, O. Comorbidity of epileptic and psychogenic nonepileptic seizures: diagnostic considerations. In: Schachter SC, La France WC, Jr., eds. *Gates and Rowan's nonepileptic seizures*. 3rd ed. UK: Cambridge University Press; 2010:51–61.

PARTE 8

Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes Idiopáticas do SNC

ESBOÇO

Capítulo 59: Formas Progressivas da Esclerose Múltipla: Primária e Secundária

Capítulo 60: Neuromielite Óptica: Conceitos Atuais

Capítulo 61: Síndromes Clínicas Isoladas

Capítulo 62: Tratamento do Surto

Capítulo 63: Tratamento da Esclerose Múltipla com Drogas Modificadoras de Doença – Interferonas, Acetato de Glatiramer, Mitoxantrone, Natalizumabe e Drogas em Fase III

Formas Progressivas da Esclerose Múltipla: Primária e Secundária

Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos

Na história natural da esclerose múltipla (EM) dois padrões bem marcados de apresentação inicial são reconhecidos: a forma surto/remissão (EMSR) e a forma primariamente progressiva (EMPP).

A forma EMPP é menos frequente que a EMSR, sendo observada em 10% a 15% dos pacientes, nos quais a progressão dos sintomas está presente desde o início sem ocorrência de surtos definidos. Cerca de 5% ou menos dos pacientes EMPP podem apresentar no decorrer da progressão eventuais surtos (forma progressiva/surto-EMPSU).

A esclerose múltipla inicialmente progressiva ocorre com a mesma frequência em homens e mulheres, razão em torno de 1:1, e geralmente com média de idade no início da enfermidade 10 anos a mais que nos pacientes com EMRR, ou seja, em torno ou acima dos 40 anos.

Nos estudos sobre a história natural das formas inicialmente progressivas (EMPP e progressiva/surto) realizados em áreas de alta prevalência, como Estados Unidos e Canadá, e em área de baixa prevalência, como Brasil, foi observado que apesar da ocorrência dos surtos sobrepostos a progressão, não há diferenças demográficas e clínico-evolutivas, elas são similares, possibilitando a inclusão dos pacientes em um mesmo grupo – EM forma evolutiva primariamente progressiva (EMPP).

Nos pacientes EMSR, a progressão pode sobrepor-se aos surtos, e a doença se tornar secundariamente progressiva (EMPS). De acordo com estudos prévios, mais que 50% dos pacientes EMSR com mais de 10 anos de doença evoluem com progressão secundária.

Os pacientes classificados como EMPS são aqueles nos quais a primeira fase da doença se caracterizou pela nítida presença de surtos decorrentes de maior atividade inflamatória; portanto, exibem perfil clínico e demográfico típico EMSR, ou seja, mais frequente no sexo feminino em uma faixa de idade mais nova que a EMPP. Na fase de progressão secundária, predomina a degeneração axonal. Os surtos podem ou não estar presentes, e os pacientes passam a evoluir marcadamente de modo semelhante aos pacientes EMPP.

Na [Figura 59.1](#), os modelos evolutivos da EM estão representados de acordo com o Consenso de 1996.

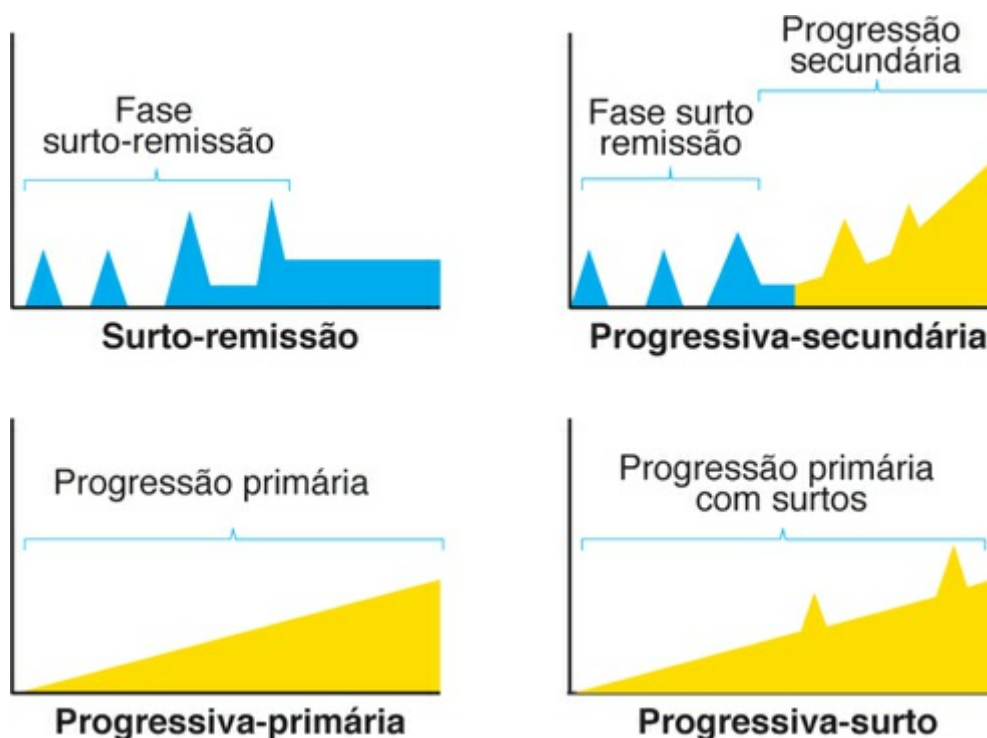


FIGURA 59.1 Padrões de evolução da EM de acordo com Consenso de 1996 (Lublin e Reingold).

As diferenças demográficas, clínico-evolutivas e radiológicas entre a EMPP e a EMSR são descritas há mais de 20 anos ([Quadro 59.1](#)), considerando um mecanismo patogênico diferente para cada uma; porém, não obstante as características imunológicas diferenciadas, nenhum modelo distinto foi definido.

Quadro 59.1 Comparação entre as principais características das formas clínicas surto-remissão e progressiva primária

Características	EMSR	EMPP
Frequência	Mais comum (85% a 90%)	Mais rara (10% a 15%)
Idade de início	Mais jovem	Mais velha
Gênero	Predomínio de mulheres	Sem predomínio de gênero
Manifestações clínicas iniciais	Neurite óptica e alterações sensitivas	Mielopatia, seguida por ataxia cerebelar
Genética	Alelos HLA DR2	Alelos HLA DR2
Fisiopatologia	Maior inflamação e desmielinização	Maior perda axonal e degeneração de oligodendrócitos
Número de lesões e captação de contraste na RM de crânio	Moderado	Pequeno
Atrofia medular precoce	Discreta	Maior e frequente
Bandas oligoclonais no LCR	Frequente	Frequente
Taxa de progressão	Leve a moderada	Acentuada
Resposta ao tratamento	Sim	Não

Fonte: David H Miller, Siobhan M Leary. Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2007; 6:903–12.

Achados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos indicaram que na EMPP ocorre maior

degeneração primária dos oligodendrócitos e um processo inflamatório mais difuso que na forma surto/remissão, não restrito às placas, mas com extensão à substância branca aparentemente normal (SBAN).

Apesar da reconhecida influência do complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC) na patogênese da EM, ainda não foram comprovadas diferenças genéticas entre os dois fenótipos clínicos iniciais da doença, ao contrário, foram relatadas associações similares entre EMPP e EMSR com o haplótipo DR2 e o alelo DRB1*1501 na região classe II do cromossomo 6.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na forma EMPP, o comprometimento de tratos longos é comum, e o motor é o mais frequente seguido pelo cerebelar. Alterações piramidais estão presentes em até de 80% dos pacientes), e a fraqueza está, em geral, relacionada com a mielopatia, primeiro nos membros inferiores, evoluindo de modo gradual para tetraparesia. Na progressão, distúrbios sensitivos, alterações cerebelares, síndromes de tronco cerebral, perda visual, disfunção esfinteriana e sexual, além do comprometimento cognitivo podem-se desenvolver, demonstrando a evolução da doença no espaço e no tempo. Séries internacionais compararam as frequências dos sintomas iniciais entre as duas formas principais de apresentação evolutiva, e foi observado que na forma EMSR, ao contrário da EMPP, os sintomas iniciais mais frequentes foram alterações sensitivas e neurite óptica. Quando a mesma comparação foi feita entre pacientes EMPP e EMPS, houve diferença também com relação aos sintomas iniciais da doença, considerando que a EMPS é uma extensão da doença surto-remissão. Porém, quando comparados os sintomas iniciais da fase progressiva, em ambas as formas progressivas, as manifestações de vias longas predominaram.

Outros estudos comparativos entre as formas EMPP e EMPS indicaram que a progressão é maior na primeira, ao utilizaram como cálculo da taxa de progressão a divisão do valor da incapacidade na escala expandida do estado (EDSS-) pelo tempo total de doença. Quando no cálculo dessa taxa foi levado em consideração somente o período progressivo, foi observado que não havia diferença entre as duas formas. Estes achados sugerem que a fase progressiva da doença é um processo degenerativo idade-dependente, e que a idade na qual a fase de progressão se inicia, e o tempo para alcançar a incapacidade são predefinidos, não sofrem influência de surtos ou do curso inicial da doença. A fase progressiva se iniciaria em torno da mesma época, por volta dos 40 anos, em ambas as formas clínicas, EMPP e EMSR com progressão secundária. No [Quadro 59.2](#) estão resumidas as principais semelhanças e diferenças entre as formas EMPP e EMP.

Quadro 59.2 Comparação entre as formas EMPP e EMPS

Fenótipo progressivo	EMPP	EMPS
Idade no início da doença	Em torno dos 40 anos	Fase surto-remissão < 30 anos Fase progressiva ≥40 anos
Manifestações clínicas iniciais	Vias longas (piramidal e cerebelar)	Fase surto-remissão: sensitivas e visuais. Fase progressiva: vias longas
Alterações cognitivas	Discreta a moderada	Moderada a grave
Taxa de progressão	Elevada	Elevada
RM de crânio (nº lesões)-	Pequeno	Moderada a intensa com <i>black holes</i>
Desmielinização cortical tardia	Proeminente	Proeminente
Alteração na SBAN	Presente	Presente
Resposta ao IFN beta e Imunossupressores	Nenhuma ou fraca	Diminui a taxa de progressão

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Uma das grandes dificuldades no diagnóstico e acompanhamento clínico dos pacientes com EM, é a identificação do início da progressão tanto na forma EMPP quanto na EMPS.

O momento no qual pacientes com EMSR tornam-se EMPS pode ser ofuscado pela ocorrência de surtos sobrepostos com resolução mais demorada ou ainda incompleta, deixando dúvidas quanto à remissão. Outro fator de interferência é a possibilidade do próprio paciente não relatar a ocorrência de surtos prévios à fase progressiva, e, de modo equivocado, ser classificado como EMPP.

O diagnóstico clínico da forma EMPP é difícil de ser estabelecido precocemente devido a necessidade de se caracterizar a progressão dos sintomas, que na maioria dos casos se instala de modo lento, diferente dos surtos que são manifestações agudas.

Sintomas de instalação lenta não são marca registrada da forma EMPP, inúmeras enfermidades neurológicas de caráter crônico se apresentam de modo insidioso. Para se ter um diagnóstico clínico confiável da EMPP, é necessário a exclusão de outras causas e a aplicação de critérios diagnósticos com base no quadro clínico sugestivo e nas alterações dos exames complementares.

Há duas décadas, os critérios diagnósticos para EM não contemplavam de modo satisfatório a forma EMPP. As limitações dos critérios de Poser *et al.* (1983) foram realçadas em um estudo retrospectivo com 11 pacientes EMPP, no qual 17% dos casos não puderam ser classificados. Somente em 2000, Thompson *et al.* elaboraram critérios mais específicos para a forma EMPP (Quadro 59.3) com três níveis de certeza diagnóstica: definida, provável e possível. Os pacientes deveriam ter evolução clínica inicial de pelo menos 12 meses de progressão livre de surtos e presença de anormalidade nos exames complementares (RM, análise de LCR e potencial evocado visual-PEV). Para que os pacientes pudessem receber a classificação de EMPP definida, deveriam apresentar evidências de exames complementares, especialmente no LCR, a presença de aumento do índice de IgG e/ ou bandas oligoclonais. Casos com forte suspeita clínica e com alguma alteração de neuroimagem e/ou laboratorial seriam considerados como prováveis, enquanto aqueles com evidências limitadas nos exames complementares receberiam a classificação de EMPP possível. Um ano após sua publicação, os critérios de Thompson *et al.* foram incluídos nos critérios gerais para EM. A importância da identificação no LCR da síntese aumentada de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais foi mantida, e critérios de RM para comprovar evolução no tempo foram acrescentados (Quadro 59.4). Levando em consideração que 10% a 15% dos pacientes com EM podem ter LCR normal, e, portanto, pacientes com EMPP poderiam ser subdiagnosticados, novos critérios foram lançados em 2005 (Quadro 59.5). Nestes últimos, alteração do LCR, apesar de importante, deixou de ser condição fundamental, e a imagem da RM de coluna vertebral obteve mais destaque.

Quadro 59.3 Critérios diagnósticos específicos para EMPP
(Thompson et al., 2000)

Categorias	Condições
EMPP definida	Progressão por 1 ano livre de surtos LCR positivo ^a e RM positiva ^b LCR positivo e RM duvidosa e PEV alteradoProgressão por 1 ano livre de surtos
EMPP provável	LCR positivo ^a e RM duvidosa ^c LCR positivo e PEV alterado ^d RM positiva ^b
EMPP possível	Progressão por 1 ano livre de surtos RM duvidosa ^c e PEV alterado ^d

^aaumento do índice de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais;

^bmínimo de nove lesões cerebrais em T2 ou duas lesões medulares em níveis diferentes ou quatro a oito lesões cerebrais em T2 associadas a uma lesão medular;

^cmenos que quatro lesões cerebrais em T2 ou sem associação a uma lesão medular;

^dprolongamento da latência da onda P100 com preservação do formato.

Quadro 59.4 Critérios diagnósticos para forma progressiva primária da EMPP (McDonald *et al.*, 2001).

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
Progressão neurológica insidiosa	LCR positivo ^a e disseminação no espaço sugestiva de EM demonstrada por: • Nove ou mais lesões cerebrais em T2 - ou • Duas ou mais lesões na medula espinal - ou • Quatro a oito lesões cerebrais mais 1 lesão na medula espinal - ou • PEV^b anormal associado a 4–8 lesões cerebrais, ou menos que 4 lesões cerebrais e 1 lesão medular e distribuição no tempo, demonstrada pela RM^c - ou - progressão contínua por 1 ano

^aaumento do índice de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais (método de focalização isoelétrica);

^bprolongamento da amplitude da onda P100 com preservação do formato;

^cocorrência de uma nova lesão em T2 ou uma lesão realçada pelo gadolínio 3 meses após a RM prévia;

^cde acordo com os critérios de RM para disseminação das lesões no tempo.

Quadro 59.5 Critérios diagnósticos revisados para a forma EMPP (Polman *et al.*, 2005)

Apresentação clínica	Dados adicionais para o diagnóstico
Progressão determinada retrospectivamente ou prospectivamente	Pelo menos duas entre as três condições: • RM de crânio com nove lesões em T2 ou • mínimo de quatro lesões em T2 e PEV alterado^a • RM de coluna vertebral com no mínimo duas lesões focais em T2 • LCR com imunoprodução intratecal^b

^aprolongamento da amplitude da onda P100 com preservação do formato;

^baumento do índice de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial com a EMPP é complexo, uma vez que inclui várias condições neurológicas com evolução lenta e progressiva além de doenças sistêmicas que podem determinar manifestações no sistema nervoso central (SNC) (Quadro 59.6).

Quadro 59.6 Principais diagnósticos diferenciais com a forma progressiva primária da EM

Compressivas	Tumor medular, espondiloartrose cervical, malformação de Arnold Chiari
Inflamatórias	Sarcoidose, vasculite do SNC
Colagenoses	LES, síndrome de Sjögren
Infecciosas	HTLV-1, HIV, sífilis, esquistossomose, borreliose
Metabólicas	Deficiência de vitamina B12, deficiência de vitamina E
Hereditárias	Paraplegia espástica hereditária, ataxia de Friedreich, leucodistrofias
Vasculares	Doença cerebrovascular, cadasil, malformação arteriovenosa
Degenerativas	Doença do neurônio motor
Paraneoplasia	Mielopatia, degeneração cerebelar

Adaptado de Miller e Leary (2007).

A paraparesia progressiva, modelo de manifestação inicial mais comum na EMPP, impõe a investigação adicional de lesões compressivas (mielopatia espondilótica, malformações da transição craniocervical, tumores medulares (meningiomas e neurofibromas) e lesões medulares intrínsecas, como angioma. Lesões inflamatórias da medula podem ser causadas por doenças como sarcoidose e colagenoses – lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren (SJ). Cerca de 20% dos pacientes com SJ tem envolvimento do SNC e podem receber, de modo equivocado, o diagnóstico de EM. Os pacientes infectados pelo HTLV-1 apresentam distúrbios relativos ao primeiro neurônio motor, de evolução lenta e progressiva (paraparesia ou paraplegia com espasticidade dos membros inferiores), acompanhados de disfunção esfinteriana (incontinência urinária) e moderados distúrbios sensitivos, quadro clínico bem semelhante àquele observado na EMPP. A borreliose e sífilis são outras causas de mielopatia infecciosa, sendo a segunda mais frequente entre pessoas infectadas pelo vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). É importante salientar que a neurosífilis e a infecção pelo HTLV-1 podem cursar com o aumento da síntese intratecal de IgG e a presença de

bandas oligoclonais no LCR. Portanto, diante de pacientes com história epidemiológica para essas infecções, a realização de testes específicos no soro e no LCR é fundamental.

Doenças hereditárias e degenerativas como paraparesia espástica hereditária e ataxia progressiva com início em uma idade jovem devem ser lembradas no diagnóstico diferencial, e a ocorrência de casos semelhantes na família, como o acometimento de homens jovens, deve ser verificada, a fim de excluir a adrenomieloneuropatia. A deficiência de vitamina B12 pode provocar degeneração subaguda combinada da medula de evolução progressiva, e também deve ser excluída.

Doenças do neurônio motor como esclerose lateral primária e, sobretudo, a esclerose lateral amiotrófica, em uma fase inicial, podem levar, eventualmente, a dificuldades no diagnóstico na ausência de sinais do acometimento do segundo neurônio motor. Da mesma maneira, síndromes paraneoplásicas podem-se manifestar como mielopatia antes mesmo da identificação do sítio primário de malignidade.

Embora nos últimos anos tenha sido observado maior interesse na EMPP, características inerentes a essa forma como a menor frequência de casos, a dificuldade no diagnóstico diferencial e a pouca resposta a terapêutica vigente impõem limitações aos estudos. Maiores esclarecimentos no modelo fisiopatológico da EMPP poderiam contribuir para melhor entendimento da lesão primária ao oligodendrócito e ao dano axonal.

Quanto à forma EMPS, a investigação de fatores intrínsecos a doença e fatores inerentes aos pacientes, presentes nas fases iniciais da doença surto-remissão, esclarecerá porque alguns pacientes evoluem com maior degeneração axonal e progressão.

Pesquisas envolvendo estratégias para remielinização e regeneração axonal serão aplicáveis em ambas as formas progressivas da EM.

REFERÊNCIAS

Alves-Leon, SV, Malfetano, FR, Pimentel, MLV, Estrada, CLQ, Pereira, VCSR, Liem, AM, et al. Multiple sclerosis outcome and morbi-mortality of a Brazilian cohort patients. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2008; 66(3B):671–677.

Andersson, PB, Waubant, E, Gee, I, Goodkin, KE. Multiple Sclerosis. That is Progressive From the Time of Onset: Clinical Characteristics and Progression of Disability. *Arch Neurol.* 1999; 56(9):1138–1142.

Barcellos, LF, Sawcer, S, Ramsay, PP, Baranzini, SE, Thomson, G, Briggs, F, et al, Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet [S.l.]*, 2006;15(18):2813–2824

Casanova, B, Coret, F, Valero, C, Landete, L, Pascual, A, Vilchez, JJ. High clinical inflammatory activity prior to the development of secondary progression: a prospective 5-year follow-up study. *Mult Scler [S.l.]*. 2002; 8(1):59–63.

Compston, A, Coles, A. Multiple sclerosis. *Lancet [S.l.]*. 2008; 372:1502–1517.

Compston, A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans Soc Lond B Biol Sci [S.l.]*. 1999; 354(1390):1623–1634.

Compston, DA, Kellar, Wood H, Robertson, N, Sawcer, S, Wood, NW. Genes and susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl [S.l.]*. 1995; 161:43–51.

- Compston, DA, Kellar Wood, H, Robertson, N, Sawcer, S, Wood, NW. Genes and susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl [S.I.]*. 1995; 161:43–51.
- Confavreux, C, Vukusic, S, Moreau, T, Adeleine, P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343(20):1430–1438.
- Confavreux, C, Vukusic, S, Moreau, T, Adeleine, P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N England J Med*. 2000; 343:1430–1438.
- Confavreux, C, Vukusic, S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain [S.I.]*. 2006; 129:595–605.
- Confavreux, C, Vukusic, S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain [S.I.]*. 2006; 129:595–605.
- Confraveux, C, Airmad, G, Devic, M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain [S.I.]*. 1980; 103(2):281–300.
- Cottrell, DA, Kremenchutzky, M, Rice, GP, Koopman, WJ, Hader, W, Baskerville, J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1999; 122(Pt.4):625–639.
- Ebers, GC, Kukay, K, Bulman, DE, Sadovnick, AD, Rice, G, Anderson, C, et al. A full genome search in multiple sclerosis. *Nat Genet [S.I.]*. 1996; 13(4):472–476.
- Giordano, M, D'Alfonso, S, Momigliano-Richardi, P. Genetics of multiple sclerosis: linkage and association studies. *Am J Pharmacogenomics*. 2002; 2(1):37–58.
- Hakiki, B, Goretti, B, Portaccio, E, Zipoli, V, Amato, MP. Subclinical MS: follow-up of four cases. *Eur J Neurol*. 2008; 15(8):858–861.
- Hohlfeld, R. Immunologic factors in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004; 10(Suppl 1):S16–S21. [discussion S21-2. Jun].
- Kantarci, O, Silva, A, Eraksoy, M. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG) Neurology*. 1998; 51:765–772.
- Kremenchutzky, M, Cottrell, D, Rice, G, Hader, W, Baskerville, J, Koopman, W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*. 1999; 122(Pt. 10):1941–1950.
- Kremenchutzky, M, Rice, GP, Baskerville, J, Wingerchuk, DM, Ebers, GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain [S.I.]*. 2006; 129(Pt. 3):584–594.
- Kremenchutzky, M, Rice, GP, Baskerville, J, Wingerchuk, DM, Ebers, GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain [S.I.]*. 2006; 129(Pt. 3):584–594.

- Kutzelnigg, A, Lucchinetti, CF, Stadelmann, C, Brück, W, Rauschka, H, Bergmann, M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain [S.I.]*. 2005; Pt. 11:2705–2712.
- Leary, SM, Thompson, AJ. Primary Progressive Multiple Sclerosis Current and Future Treatment Options. *CNS Drugs [S.I.]*. 2005; 19(5):369–376.
- Lublin, FD, Reingold, SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996; 46(4):907–911.
- Lublin, FD. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005; 23(1):1–15.
- Lucchinetti, C, Bruck, W, Parisi, J, Scheithauer, B, Rodriguez, M, Lassmann, H. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the pathogenesis of Demyelination. *Ann Neurol [S.I.]*. 2000; 47(6):707–717.
- Marrie, RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*. 2004; 3(12):709–718.
- Mcdonald, WI, Compston, A, Edan, G, Goodkin, D, Hartung, HP, Lublin, FD, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol [S.I.]*. 2001; 50(1):121–127.
- Mcdonnell, GV, Hawkins, SA. Application of the Poser criteria in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol [S.I.]*. 1997; 42:982–983.
- Mcdonnell, GV, Hawkins, SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [S.I.]*. 1998; 64(4):451–454.
- Mcdonnell, GV, Hawkins, SA. Primary progressive multiple sclerosis: a distinct syndrome? *Mult Scler [S.I.]*. 1996; 2(3):137–141.
- Mcdonnell, GV, Hawkins, SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci [S.I.]*. 2002; 199(1–2):1–15.
- Mcdonnell, GV, Hawkins, SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci [S.I.]*. 2002; 199(1–2):1–15.
- Mcdonnell, GV, Mcmillan, SA, Douglas, JP, Droogan, AG, Hawkins, SA. Serum soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: raised sVCAM-1, sLCAM-1 and sE-selectin in primary progressive disease. *J Neurol [S.I.]*. 1999; 246(2):87–92.
- Miller, DH, Leary, SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol., [S.I.]*. 2007; 6(10):903–912.
- Miller, DH, Weinshenker, BG, Filippi, M, Banwell, BL, Cohen, JA, Freedman, MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008; 14:1157–1174.
- Minderhoud, JM, Van der Hoeven, JH, Prange, AJA. Course and prognosis of progressive multiple

sclerosis. *Acta Neurol Scan [S.I.]*. 1988; 78(1):10–15.

Olerup, O, Hillert, J, Fredrikson, S, Olsson, T, Kam-Hansen, S, Möller, E, et al. Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci USA [S.I.]*. 1989; 86(18):7113–7117.

Papais-Alvarenga, RM, Alves-Leon, SV, Miranda Santos, CM, South Atlantic Project: a Brazilian multiple sclerosis trial Arriaga R.C., Nogales-Gaete J., eds. Esclerosis múltiple. Una mirada ibero-panamericana. 1ª Edição. Arrynog-Ediciones, Santiago, 2002.:129–154.

Pender, MP. The pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis: antibody-mediated attack and no repair? *J Clin Neurosci [S.I.]*. 2004; 11:689–692.

Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, Filippi, M, Hartung, HP, Kappos, L, Lublin, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “Mc Donald Criteria”. *Ann Neurol [S.I.]*. 2005; 58(6):840–846.

Poser, CM, Paty, DW, Scheinberg, L, McDonald, WI, Davis, FA, Ebers, GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol [S.I.]*. 1983; 13:227–231.

-Runmarker, B, Andersen, O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain [S.I.]*. 1993; 116(1):117–134.

Seze, J, Devos, D, Castelnovo, G, Labauge, P, Dubucquoi, S, Stojkovic, T, et al. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology [S.I.]*. 2001; 57(8):1359–1363.

Thompson, AJ, Polman, CH, Miller, DH, McDonald, WI, Brochet, B, Filippi, M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain [S.I.]*. 1997; 120(Pt 6):1085–1096.

Thompson, AJ, Montalban, X, Barkhof, F, Brochet, B, Filippi, M, Miller, DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol [S.I.]*. 2000; 47(6):831–835.

Tremlett, H, Paty, D, Devonshire, V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2005; 65:1919–1923.

Vasconcelos, CCF, Miranda-Santos, CM, Alvarenga, RMP. Clinical Course of Progressive Multiple Sclerosis in Brazilian Patients. *Neuroepidemiology*. 2006; 26:233–239.

Weinshenker, BG, Bass, B, Rice, GP, Noseworthy, J, Carriere, W, Baskerville, J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989; 112(Pt. 1):133–146.

Weinshenker, BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1995; 13(1):119–146.

Zadro, I, Brinar, V, Horvat, G, Brinar, M. Clinical relevance of antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in different clinical types of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg [S.I.]*. 2007; 109:23–26.

CAPÍTULO 60

Neuromielite Óptica: Conceitos Atuais

Denis Bernardi Bichueti, Enedina Maria Lobato de Oliveira e Alberto Alain Gabbai

A neuromielite óptica (NMO), ou doença de Devic, é uma doença inflamatória, desmielinizante e autoimune do sistema nervoso central (SNC) caracterizada pela produção de anticorpos contra a barreira hematoencefálica. Foi descrita pela primeira vez por Eugène Devic e seu discípulo, Fernand Gault, em 1894, como um quadro simultâneo de neurite óptica bilateral e mielite transversa, grave e incapacitante; os primeiros relatos brasileiros são das décadas de 1940 e 1950. Hoje reconhecemos duas formas clínicas: NMO monofásica (ou doença de Devic, classicamente descrita em 1894) e NMO recorrente (ou síndrome de Devic), com curso recorrente de neurites ópticas e mielites, não necessariamente de forma simultânea. A NMO já foi considerada uma variante de esclerose múltipla (EM), porém hoje é reconhecida como doença de fisiopatologia, curso clínico e tratamento distintos da EM. A prevalência de NMO é incerta, porém estimada em 1% de todas as doenças desmielinizantes.

FISIOPATOLOGIA

Lesões cicatriciais de pacientes com NMO caracterizam-se por desmielinização em segmentos medulares e do nervo óptico, preferencialmente associada a necrose com cavitação e perda axonal em substâncias branca e cinzenta e pouca evidência de remielinização, um processo mais “destrutivo” quando em comparação com a EM. Além disso, a apoptose de oligodendrócitos e a perda de glicoproteína associada à mielina, comumente observadas em pacientes com EM, não são notadas em NMO. As lesões em atividade, por sua vez, apresentam, à macroscopia, edema importante na medula espinal e no nervo óptico, muitas vezes de aspecto tumoral. À microscopia, estas lesões caracterizam-se por infiltrado celular constituído de macrófagos, linfócitos B e eosinófilos e depósitos perivasculares de produtos da ativação do complemento e imunoglobulina, sugerindo um predomínio de imunidade humoral. Este aspecto foi reforçado após a identificação de uma imunoglobulina da subclasse imunoglobulina da classe G (IgG) no soro de pacientes com NMO que se liga ao canal aquaporina-4 (AQP-4) na pia-máter, arteríolas das substâncias branca e cinzenta da medula espinal, cerebelo, mesencéfalo, diencéfalo, corpo caloso e nervos ópticos de ratos, hoje chamado de NMO-IgG.

Os mecanismos pelos quais este anticorpo provoca as lesões desmielinizantes ainda permanecem desconhecidos e controversos, mas postula-se que ele determine a destruição dos astrócitos ou que comprometa a barreira hematoencefálica, alterando sua permeabilidade. Ambos os mecanismos teriam como resultado final o processo inflamatório desmielinizante, presente na neuromielite óptica. Do ponto de vista genético, neuromielite óptica e esclerose múltipla também são doenças distintas. O haplótipo DRB1*1501 do antígeno humano de histocompatibilidade (HLA), comumente associado à esclerose múltipla, não é observado em pacientes com NMO¹². Em pacientes brasileiros e japoneses, estudos recentes demonstraram que o alelo DRBP1*0501 é cinco vezes mais frequente em pacientes com NMO e não está presente em pacientes com esclerose múltipla.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A NMO é quatro vezes mais prevalente em mulheres e, ao contrário da EM, predomina em não caucasianos. Os primeiros sintomas ocorrem entre a terceira e quarta décadas de vida sob a forma de neurite óptica e/ou mielite inflamatória, com uma apresentação mais incapacitante que na EM ([Tabela 60.1](#)). A neurite óptica se manifesta com perda visual além de 20/200, comprometimento bilateral e recuperação parcial. A mielite na NMO caracteriza-se por sintomas motores bilaterais com perda de força importante (além de grau 3 da graduação Medical Research Concil), nível sensitivo e recuperação parcial. Sintomas de acometimento do tronco cerebral são observados em alguns pacientes, como oftalmoparesia, vômitos e soluços paroxísticos ou em salvas com duração de dias a semanas.

Tabela 60.1

Principais diferenças clínicas entre NMO e EM

	NMO	EM
Idade de início	30 a 40 anos	Média = 30anos
Neurite óptica	Uni ou bilateral Grave, pouca recuperação	Rara bilateral Menor gravidade, boa recuperação inicial
Mielite	Bilateral e simétrica	Assimétrica
RM encéfalo	Normal/inespecífica Padrão AQP-4	Positiva desde o início Lesões evolutivas Critérios diagnósticos específicos
RM medular	Edema / > 3 níveis vertebrais Evolui com cavitação	Usual < 1 a 2 níveis vertebrais
LCR	Pode ter > 50 cél/mm ³	< 20 cél/mm ³ em 95% casos
Pleocitose	Linfomonocitário, pode haver predomínio neutrofílico	Linfomonocitário
BOC	Positiva em 30%	Positiva em 85%
Autoimunidade	Comum, múltiplos autoanticorpos	Inc omum, geralmente doença tireoidiana ou apenas 1 autoanticorpo

NMO: neuromielite óptica; EM: esclerose múltipla; RM: ressonância magnética; AQP-4: canal aquaporina-4; LCR: líquido cefalorraquidiano; BOC: bandas oligoclonais.

(adaptado de [Wingerchuk 2006](#))

Os primeiros episódios de mielite e neurite óptica podem acontecer de forma simultânea ou em intervalos variáveis, de dias a anos. Define-se como evento índice a ocorrência de neurite óptica e mielite em um mesmo indivíduo, independentemente do período transcorrido para a ocorrência de ambos os eventos. Pacientes com intervalo maior que 30 dias entre os eventos índices apresentam maior probabilidade de evoluírem com doença recorrente. Apenas 10% a 15% dos pacientes apresentam um intervalo inferior a 30 dias entre os eventos índices e possuem maior chance de terem uma doença monofásica.

O primeiro sintoma pode acontecer após uma doença infecciosa, principalmente viral, mas, em alguns casos, a NMO pode estar associada a outra doença autoimune, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome de Sjögren. Os pacientes podem apresentar longos períodos de remissão intercalados por intensa atividade de doença com salvas de surtos. Em média, 50% dos casos apresentam comprometimento visual ou medular importante após 5 anos de evolução e 20% morrem por falência respiratória decorrente de comprometimento da medula cervical alta. Séries brasileiras reportaram mortalidade de 15% a 25% em média 8 anos após o primeiro sintoma.

EXAMES COMPLEMENTARES

Neuroimagem

Uma das principais diferenças entre NMO e EM encontra-se na ressonância magnética (RM) da medula espinal ([Figura 60.1](#)). A imagem dos pacientes com NMO apresenta extensão de três ou mais níveis vertebrais, localização central na medula, edema importante com tumefação e intenso realce pós-contraste, às vezes tendo como diagnóstico diferencial tumores medulares. Lesões medulares crônicas podem apresentar cavitação semelhante à siringomielia.



FIGURA 60.1 Ressonância magnética de medula em paciente com neuromielite óptica e esclerose múltipla.

Pacientes com NMO podem apresentar RM de encéfalo anormal, não compatível com EM (não preenchendo critérios de Barkhof), e sendo encontrada em até 60% dos pacientes ao longo da doença, com padrão preferencial de comprometimento pela transição bulbomedular, pedúnculos cerebelares, região periaquedutal, quiasma óptico, diencefalo (tálamo e hipotálamo mediais) e corpo caloso ([Figura 60.2](#)). Alterações inespecíficas nos centros semiovais e substância branca subcortical também podem ser identificadas em alguns pacientes. Estas alterações correspondem aos locais de maior expressão do canal AQP-4 no encéfalo, explicando por que quase metade dos pacientes possui anormalidades na RM de crânio. Um estudo retrospectivo comparou a gravidade clínica de 41 pacientes com e sem lesão encefálica, não identificando diferença na gravidade entre os dois grupos. Entretanto estes achados ainda precisam de confirmação em estudos prospectivos.

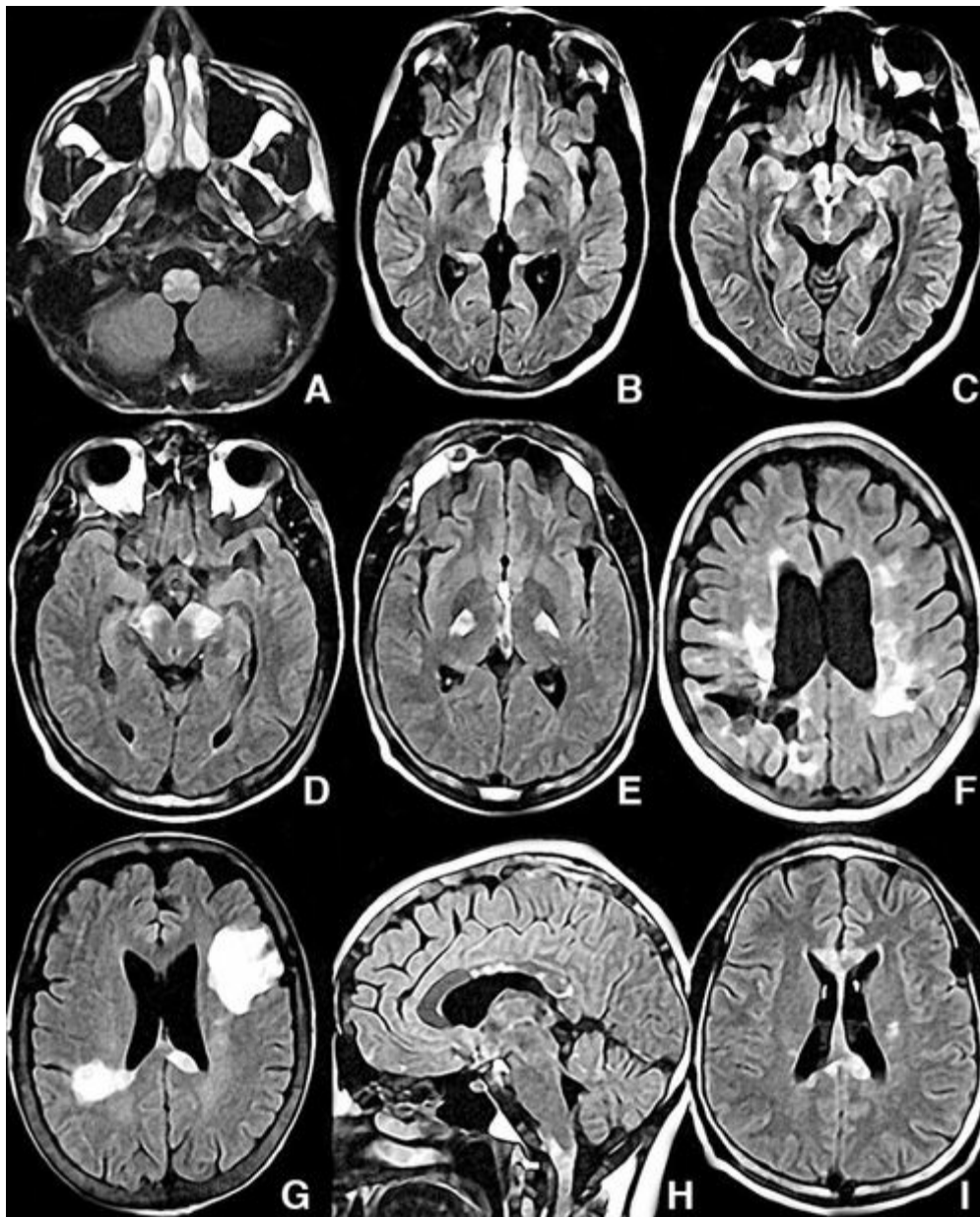


FIGURA 60.2 Exemplo de lesões encefálicas em pacientes com NMO. Imagens de ressonância magnética em sequência FLAIR. **A.** comprometimento de bulbo. **B e C.** Lesões no diencéfalo e corpo caloso. **D e I.** Anormalidades de sinal em pedúnculos cerebelares médios, em mesencéfalo e cápsula interna.

Estudos com espectroscopia por RM em pacientes com EM identificaram lesão axonal na “substância branca aparentemente normal” em fases precoces da doença, sugerindo um componente degenerativo, além de inflamatório. O fato de estas alterações não serem identificadas em pacientes com NMO sustenta o conceito de que NMO e EM apresentem mecanismos fisiopatológicos distintos, não existindo lesão axonal ou miélinica “primária” em pacientes com NMO.

A imagem da esquerda mostra lesão longitudinalmente extensa, que compromete mais de três segmentos medulares, com acentuado aumento da medula, compatível com NMO, enquanto a imagem da direita mostra lesão pequena comprometendo cerca de 1,5 segmento medular, mais sugestivo de esclerose múltipla.

Líquido cefalorraquidiano (LCR)

A análise do LCR de pacientes com NMO evidencia alterações inflamatórias em uma proporção maior de pacientes do que observado na EM, sendo comum a presença de mais de 50 cél/mm^3 durante os surtos com presença de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos. Existem relatos de pacientes com contagem celular até de $1.000 \text{ células/mm}^3$. Antes da identificação do NMO-IgG, o LCR possuía uma importante participação no diagnóstico, sendo um dos critérios de suporte maior para NMO a constatação de mais de 50 cél/mm^3 ou mais de 5 neutrófilos/ mm^3 no LCR de um paciente com manifestação clínica compatível com NMO (Tabela 60.2). Bandas oligoclonais estão presentes no LCR de apenas 30% dos pacientes com NMO e não são necessárias para confirmação diagnóstica.

Tabela 60.2

Critérios diagnósticos para NMO de 1999

Critérios absolutos
Neurite óptica Mielite aguda Não há limite de tempo entre a ocorrência de neurite óptica e mielite
Critérios de suporte maior
Lesão medular acometendo > 3 níveis vertebrais RM de encéfalo que não preencha critérios para EM LCR com > 50 cél/mm^3 ou > 5 neutrófilos
Critérios de suporte menor
Neurite óptica bilateral Neurite óptica grave (acuidade visual < 20/200 em um dos olhos) Mielite grave, com força muscular < 2 na escala MRC em pelo menos um membro Diagnóstico de NMO: Critérios absolutos + 1 de suporte maior ou 2 de suporte menor

LCR: líquido cefalorraquidiano; EM: esclerose múltipla; MRC: Medical Research Council; RM: ressonância magnética.

NMO-IgG

O anticorpo NMO-IgG liga-se ao canal AQP-4 presente nos pés astrocitários, que compõem a barreira hematoencefálica, concentrados principalmente em medula espinal, tronco cerebral, quiasma óptico, hipotálamo, regiões periaquedutais e perimesencefálicas. Sua positividade apresenta especificidade de 91% e sensibilidade de 73% para o diagnóstico de NMO, tendo sido incluído no novo conjunto de critérios diagnósticos da doença, publicado em 2006 (Tabela 60.3). A positividade do NMO-IgG foi avaliada por diversos autores em populações distintas, com resultados de sensibilidade e especificidade semelhantes aos da descrição original, validando seu uso no auxílio e na confirmação diagnóstica de NMO.

Tabela 60.3

CrITÉRIOS diagnÓsticos para NMO atualizados em 2006

CrITÉrios absolutos
Neurite Óptica Mielite aguda NÃO há limite de tempo entre a ocorrência de neurite Óptica e mielite
CrITÉrios de suporte
Lesão medular acometendo > 3 nÍveis vertebrais RM de encéfalo que não preencha crITÉrios para EM NMO-IgG positivo DiagnÓstico de NMO: CrITÉrios absolutos + 2 de suporte

NMO-IgG: anticorpo antiaquaporina 4; RM: ressonância magnética; EM: esclerose múltipla.

A análise da titulação do NMO-IgG por estudos retrospectivos demonstrou que a atividade clínica (surto de mielite ou neurite Óptica) acompanha-se de elevação nos títulos do anticorpo, enquanto na remissão clínica este teste pode ser negativo. Estes achados podem explicar a baixa sensibilidade do NMO-IgG caso avaliado em situações de remissão, mas seu uso de forma prospectiva no acompanhamento e a previsão de recaídas ainda não foi definido.

A avaliação do anticorpo NMO-IgG após um primeiro episódio de mielite ou neurite Óptica, que não preencham crITÉrios para EM, pode auxiliar a identificar pacientes com chance de recorrência. Em um estudo incluindo 29 pacientes com mielite inflamatória extensa (extensão > 3 corpos vertebrais), em que onze eram positivos para NMO-IgG, demonstrou-se a ocorrência de um novo evento desmielinizante em 56% dos pacientes positivos após 1 ano de acompanhamento (cinco apresentaram mielite e um desenvolveu neurite Óptica), com valor preditivo positivo calculado para recidivas após um primeiro evento de mielite inflamatória extensa de 54%. Outro estudo, que avaliou pacientes com neurite Óptica recorrente, identificou 20% de positividade para NMO-IgG e, entre estes, metade apresentou um primeiro episódio de mielite longitudinal extensa durante acompanhamento prospectivo. Após estas observações, alguns autores têm considerado NMO uma síndrome na qual se incluem as mielites transversas de repetição e a neurite Óptica de repetição (CRION), como doenças inflamatórias recorrentes de fisiopatologia comum relacionada com a agressão contra os canais AQP-4 e que não preenchem os crITÉrios clÍnicos formais para NMO [Tabelas 60.2 e 60.3](#)).

ASSOCIAÇÃO A DOENÇAS AUTOIMUNES

Pacientes com NMO podem apresentar outras alterações imunológicas, principalmente doenças da tireoide e positividade para fator antínúcleo (FAN). Relatos de associação entre NMO, miastenia grave (MG) e outras doenças autoimunes sugerem a predisposição a múltiplas manifestações autoimunes em um mesmo paciente.

Avaliação de NMO-IgG em pacientes com LES, síndrome de Sjögren e outras doenças autoimunes com manifestações em SNC permitiu diferenciar entre manifestações neurológicas destas doenças e coexistências de manifestações autoimunes. Em um estudo, pacientes com doenças imunológicas e manifestações neurológicas compatíveis com NMO (mielite e neurite Óptica) mostraram-se positivos para NMO-IgG, enquanto aqueles com manifestações neurológicas variadas (polineuropatia, encefalite, acidente vascular cerebral [AVC]) mostraram-se negativos para NMO-IgG. Apesar de esta diferença ter sido apontada em apenas um estudo, sugere que pacientes com quadro clínico compatível com NMO e outra manifestação inflamatória sistêmica devam ter duas doenças, e não apenas consequência

neurológica de uma doença autoimune específica.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O primeiro conjunto de critérios diagnósticos formais para NMO foi proposto em 1999, conhecido como critérios de Wingerchuk ([Tabela 60.2](#)).

Estes critérios foram revisados em 2006, com inclusão e valorização do teste para o anticorpo antiaquaporina 4 ([Tabela 60.3](#)).

Apesar de os critérios diagnósticos de 2006 apresentarem uma melhor relação sensibilidade/especificidade, recomendamos ao leitor o estudo dos critérios de 1999, pois estes contemplam as características principais do conjunto de sinais e sintomas, assim como exames auxiliares de um doente com NMO.

TRATAMENTO

O tratamento da NMO envolve intervenção nos eventos agudos (surto de neurite óptica e mielite) e prevenção de novos surtos. Recomenda-se que os eventos agudos sejam tratados com pulsoterapia com corticosteroide endovenoso (metilprednisolona 1 g/dia por 3 a 5 dias) e plasmaférese (três a cinco ciclos, embora não haja consenso sobre o melhor esquema) ou imunoglobulina humana hiperimune (0,4 g/kg/dia por 5 dias) nos casos refratários à corticoterapia.

Sobre a prevenção de recidivas, sabemos que a NMO recorrente não responde aos tratamentos utilizados para EM, como beta-interferonas e acetato de glatiramer. O tratamento de manutenção mais usado é a combinação de azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia) com prednisona (0,5 a 1 mg/kg inicialmente). Uma análise retrospectiva do serviço de neuroimunologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) incluindo 29 pacientes tratados com azatioprina com ou sem prednisona nos últimos 14 anos demonstrou redução do número de surtos e estabilização da incapacidade neurológica em 76% deles. Seis destes pacientes iniciaram a azatioprina em monoterapia, mas apresentaram controle de surtos apenas após adição de prednisona. Um estudo retrospectivo avaliando 24 pacientes em uso de micofenolato de mofetila nas doses de 750 mg a 3.000 mg, com ou sem adição de prednisona, demonstrou estabilidade ou melhora neurológica em 88% dos pacientes. Entretanto, como se trata de um estudo também observacional, não é possível definir se esta medicação é superior à azatioprina, e ambas dividem o posto de drogas de primeira linha. Reforçamos a necessidade de associação de corticosteroide oral a ambos os tratamentos na maioria dos pacientes, principalmente na fase inicial, e que sua retirada deve ser gradual e lenta, pois a redução da dose de corticosteroide oral está associada a surtos clínicos em alguns pacientes.

Em 2005, Cree *et al.* relataram oito pacientes tratados com anticorpo monoclonal anti-CD 20 (rituximabe) direcionado à depleção de linfócitos B, com bom resultado em sete dos pacientes até 1 ano após tratamento. O uso de rituximabe é, hoje, justificado naqueles pacientes que falharem as terapias de primeira linha. Entretanto, um estudo observacional de 25 pacientes que utilizaram rituximabe demonstrou eficácia terapêutica em apenas dois terços destes, reforçando que o melhor tratamento preventivo para pacientes com NMO ainda não está definido.

Os relatos de pacientes tratados com imunoglobulina humana hiperimune (IHH) (0,4 g/dia por 5 dias) e plasmaférese sugerem que estas terapias direcionadas à modulação da resposta humoral podem ser uma alternativa para estes pacientes. Imunossupressores como ciclosporina e mitoxantrone também mostraram resultados favoráveis em pequenas séries. Um organograma de tratamento é sugerido na [Figura 60.3](#).

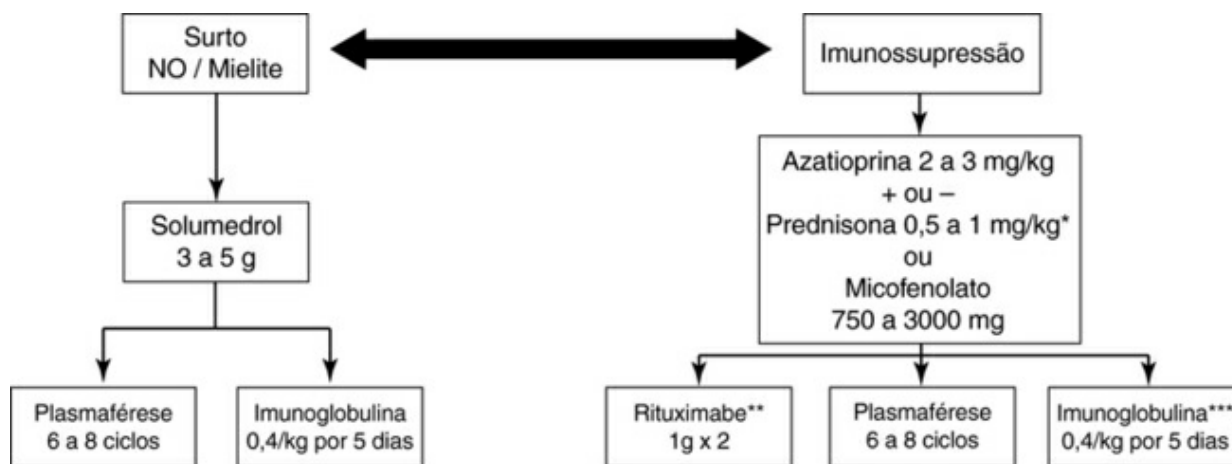


FIGURA 60.3 Esquema terapêutico proposto para NMO.

* A dose de prednisona pode ser reduzida gradualmente após 6 meses de uso de azatioprina.

** A dose de rituximabe deve ser repetida com intervalo de duas semanas. Recomenda-se repetir a cada seis a 12 meses, ou quando os número de células B subir acima de 1% do total de linfócitos.

*** Sugerimos que a dose de imunoglobulina seja repetida mensalmente por três meses e, em seguida, de acordo com a resposta, pode ser mantida a cada 2 meses.

É importante lembrar que todos os pacientes em uso de imunossupressores devem ser periodicamente monitorados com hemograma, amilase, testes de função hepática e renal, e aqueles em uso de corticosteroide estão em risco de desenvolver diabetes, hipertensão arterial, osteoporose e glaucoma.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A NMO é reconhecida hoje como doença de fisiopatologia, apresentação clínica e tratamento distintos de EM. É importante ficar atento às características clínicas e radiológicas de pacientes com suspeita de doença desmielinizantes para a adequada identificação daqueles com NMO. A RM, o exame de liquor, a avaliação de autoanticorpos e a pesquisa de NMO-IgG são ferramentas disponíveis para identificar pacientes em fases iniciais e, principalmente, com risco de recorrência.

O anticorpo NMO-IgG deve ser solicitado a todos os pacientes acometidos por mielite transversa e/ou MNO para diferenciação precoce com EM e doenças inflamatórias, principalmente naqueles com RM de crânio normal ou não compatível com EM. As opções terapêuticas baseiam-se em séries observacionais com uso de imunossupressores, imunoglobulina ou plasmaférese. Estudos clínicos com um número maior de pacientes e diferentes drogas devem surgir nos próximos anos, melhorando o conhecimento sobre o controle terapêutico e a qualidade de vida destes pacientes.

REFERÊNCIAS

Adoni, T, Lino, AM, da Gama, PD, et al. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler*. 2010; 16:81–86.

Assis, JL, Aidar, O, Lombardi, J. Mielopatia neuro-óptica. Artério e arteriolasclerose. Considerações a propósito de um caso anatomo-clínico. *Arq Neuropsiquiatr*. 1951; 9:157–170.

Assis, JL, Maffei, WE. Mielite neuro-óptica. *Arq Neuropsiquiatr*. 1945; 3:223–225.

Bakker, J, Metz, L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVG). *Can J Neurol Sci*. 2004; 31:265–267.

Barkhof, F, Filippi, M, Miller, DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120(Pt 11):2059–2069.

Bichuetti, D, Oliveira, E, Souza, N, Rivero, R, Gabbai, A. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler*. 2009; 15:613–619.

Bichuetti, DB, Barros, TM, Oliveira, EM, Annes, M, Gabbai, AA. Demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66:5–7.

Bichuetti, DB, Oliveira, EM, Souza, NA, Rivero, RL, Gabbai, AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler*. 2009; 15:613–619.

Bichuetti, DB, Oliveira, EMLd, Oliveira, DM, Souza, NAd, Gabbai, AA, NMO treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol* 2010; *in press*.

Bichuetti, DB, Rivero, RL, de Oliveira, EM, et al. White matter spectroscopy in neuromyelitis optica: a case control study. *J Neurol*. 2008; 255:1895–1899.

Bichuetti, DB, Rivero, RL, Oliveira, DM, et al. Neuromyelitis optica: brain abnormalities in a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66:1–4.

Brum, DG, Barreira, AA, dos Santos, AC, et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010; 16:21–29.

Cree, BA, Goodin, DS, Hauser, SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol*. 2002; 22:105–122.

Cree, BA, Lamb, S, Morgan, K, Chen, A, Waubant, E, Genain, C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005; 64:1270–1272.

Falcini, F, Trapani, S, Ricci, L, Resti, M, Simonini, G, de Martino, M. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45:913–915.

Filippi, M, Rocca, MA, Moiola, L, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurology*. 1999; 53:1705–1710.

Fu, L, Matthews, PM, De Stefano, N, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain*. 1998; 121(Pt 1):103–113.

Furukawa, Y, Yoshikawa, H, Yachie, A, Yamada, M. Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population. *Eur J Neurol*. 2006; 13:655–658.

Gault, FDe la Neuromyélite Optique Aigue. Lyon: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, 1894.

- Jacob, A, Matiello, M, Weinshenker, BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009; 66:1128–1133.
- Jacob, A, Matiello, M, Wingerchuk, DM, Lucchinetti, CF, Pittock, SJ, Weinshenker, BG. Neuromyelitis optica: Changing concepts. *J Neuroimmunol*. 2007; 187:126–138.
- Jacob, A, Weinshenker, B, Marcelo, M, et al. Treatment of neuromyelitis optica with micopenolate: retrospective analysis of 25 cases. In: *23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 2007*. Prague: SAGE Publications; 2007:S 224.
- Jacob, A, Weinshenker, BG, Violich, I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008; 65:1443–1448.
- Jarius, S, Aboul-Enein, F, Waters, P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008; 131:3072–3080.
- Jarius, S, Franciotta, D, Bergamaschi, R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007; 68:1076–1077.
- Keegan, M, Pineda, AA, McClelland, RL, Darby, CH, Rodriguez, M, Weinshenker, BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002; 58:143–146.
- Kira, JI. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology*. 2010.
- Kister, I, Gulati, S, Boz, C, et al. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol*. 2006; 63:851–856.
- Lennon, VA, Kryzer, TJ, Pittock, SJ, Verkman, AS, Hinson, SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005; 202:473–477.
- Lennon, VA, Wingerchuk, DM, Kryzer, TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364:2106–2112.
- Lucchinetti, CF, Mandler, RN, McGavern, D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125:1450–1461.
- Mandler, RN, Ahmed, W, Dencoff, JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*. 1998; 51:1219–1220.
- Mandler, RN, Davis, LE, Jeffery, DR, Kornfeld, M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol*. 1993; 34:162–168.
- Marignier, R, De Seze, J, Vukusic, S, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler*. 2008.
- Martikainen, K, Nikoskelainen, E, Frey, H. [Neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis]. *Duodecim*. 1986; 102:178–182.

Matiello, M, Jacob, A, Wingerchuk, DM, Weinshenker, BG. Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20:255–260.

Matiello, M, Lennon, VA, Jacob, A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 2008; 70:2197–2200.

Matsushita, T, Matsuoka, T, Isobe, N, et al. Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens*. 2009; 73:171–176.

Milano, E, Di Sapio, A, Malucchi, S, et al. Neuromyelitis optica: importance of cerebrospinal fluid examination during relapse. *Neurol Sci*. 2003; 24:130–133.

Nakamura, M, Miyazawa, I, Fujihara, K, et al. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica: An MRI study. *J Neurol*. 2008; 255:163–170.

Nakashima, I, Fujihara, K, Miyazawa, I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:1073–1075.

Okada, K, Tsuji, S, Tanaka, K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*. 2007; 46:1671–1672.

O'Riordan, JI, Walker, M, Plant, GT, Grahahm, EM. Non-communicating syringomyelia and neuromyelitis optica. *J Neurol*. 1999; 246:314–316.

Papais-Alvarenga, RM, Carellos, SC, Alvarenga, MP, Holander, C, Bichara, RP, Thuler, LC. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126:12–16.

Papais-Alvarenga, RM, Miranda-Santos, CM, Puccioni-Sohler, M, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73:429–435.

Papeix, C, Vidal, JS, de Seze, J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2007; 13:256–259.

Paul, F, Jarius, S, Aktas, O, et al. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med*. 2007; 4:e133.

Pirko, I, Blauwet, LK, Lesnick, TG, Weinshenker, BG. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol*. 2004; 61:1401–1405.

Pittock, SJ, Lennon, VA, de Seze, J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008; 65:78–83.

Pittock, SJ, Lennon, VA, Krecke, K, Wingerchuk, DM, Lucchinetti, CF, Weinshenker, BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006; 63:390–396.

Pittock, SJ, Weinshenker, BG, Lucchinetti, CF, Wingerchuk, DM, Corboy, JR, Lennon, VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006; 63:964–968.

- Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005; 58:840–846.
- Sakabe, E, Takizawa, S, Ohnuki, Y, Kontani, S, Takagi, S. Syringomyelia in neuromyelitis optica seropositive for aquaporin-4 antibody. *Intern Med*. 2010; 49:353–354.
- Sarchielli, P, Presciutti, O, Pelliccioli, GP, et al. Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain*. 1999; 122(Pt 3):513–521.
- Takahashi, T, Fujihara, K, Nakashima, I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007; 130:1235–1243.
- Takahashi, T, Miyazawa, I, Misu, T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008.
- Watanabe, S, Misu, T, Miyazawa, I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007.
- Weinshenker, BG, O'Brien, PC, Petterson, TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999; 46:878–886.
- Weinshenker, BG, Wingerchuk, DM, Vukusic, S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006; 59:566–569.
- Weinstock-Guttman, B, Miller, C, Yeh, E, et al. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2008.
- Weinstock-Guttman, B, Ramanathan, M, Lincoff, N, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006; 63:957–963
- Wingerchuk, DM, Hogancamp, WF, O'Brien, PC, Weinshenker, BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53:1107–1114.
- Wingerchuk, DM, Lennon, VA, Lucchinetti, CF, Pittock, SJ, Weinshenker, BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007; 6:805–815.
- Wingerchuk, DM, Lennon, VA, Pittock, SJ, Lucchinetti, CF, Weinshenker, BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66:1485–1489.
- Wingerchuk, DM, Weinshenker, BG. The natural history of multiple sclerosis: implications for trial design. *Curr Opin Neurol*. 1999; 12:345–349.
- Wingerchuk, DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist*. 2007; 13:2–11.
- Wingerchuk, DM. Neuromyelitis Optica. In: Freedman MS, ed. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:334–391.
- Wingerchuk, DM. Neuromyelitis optica. *Int MS J*. 2006; 13:42–50.

Wingerchuk, DM. Neuromyelitis optica: new findings on pathogenesis. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 79:665–688.

Zaffaroni, M. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci.* 2004; 25(Suppl 4):S368–S370.

CAPÍTULO 61

Síndromes Clínicas Isoladas

Charles Peter Tilbery

A neurite óptica (NO), a mielite transversa aguda (MTA) e as síndromes desmielinizantes de tronco cerebral podem se apresentar como uma doença monofásica ou caracterizar o primeiro sintoma de esclerose múltipla (EM) ([Quadro 61.1](#)).

Quadro 61.1 Quadro clínico das síndromes clínicas isoladas

Critérios de Inclusão

- Episódio característico de neurite óptica, mielite transversa ou síndrome de tronco cerebral
- Alto risco de conversão para esclerose múltipla definida se houver duas ou mais lesões periventriculares ou ovoides à IRM de crânio

Critérios de Exclusão

- Ausência de outra doença neurológica que justifique o quadro clínico

Critérios Variáveis

- Síntese elevada de IgG ou bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano

NEURITE ÓPTICA

A neurite óptica (NO) resulta da desmielinização de um ou de ambos os nervos ópticos. Pode ocorrer como evento isolado ou ser a primeira manifestação de uma doença desmielinizante, como a EM. A NO aguda afeta mais mulheres que homens e pacientes de média idade mais do que crianças e idosos. A maioria dos pacientes inicialmente se queixa de dor à movimentação ocular e perda visual que, caracteristicamente, piora com os dias. O exame oftalmológico confirma a perda da visão, que pode ser parcial ou total. Podemos caracterizar uma variedade de alterações de campo visual, incluindo escotomas centrais, hemianopsia, quadrantonopsia, e defeitos altitudinais. A visão para cores está comprometida na maioria dos pacientes e, inicialmente, o exame de fundo de olho é normal, porém em aproximadamente um terço dos pacientes pode haver um discreto edema de papila. No decorrer das semanas subsequentes podemos constatar uma palidez de papila e reação pupilar à luz anormal na maioria dos casos, mas entretanto preservando o reflexo consensual. A ressonância magnética de crânio (IRM) pode demonstrar aumento do sinal no nervo comprometido com captação de contraste e, em alguns pacientes, podemos detectar anormalidades desmielinizantes assintomáticas.

A NO aguda deve ser diferenciada de outras causas de perda aguda ou subaguda da visão, como neuropatias ópticas isquêmicas, oclusão da artéria central da retina, glaucoma de ângulo fechado, hemorragia de retina e maculopatia serosa central, mas um cuidadoso exame oftalmológico, com

medidas da pressão intraocular, excluem outras causas. A neuropatia óptica isquêmica tende a ocorrer em pacientes de média e mais avançada idade com fatores de risco como arterioesclerose, comprometendo igualmente homens e mulheres.

O prognóstico de melhora da visão após a NO é geralmente bom. Mais de 50% dos pacientes recuperam totalmente a visão e menos de 10% terão uma recuperação somente discreta (acuidade visual de > 20/50) ([Quadro 61.2](#)).

Quadro 61.2 Características clínicas da neurite óptica

- Dor ocular
- Anormalidades na visão de sombras e cores
- Perda subaguda de visão
- Idade entre 20 e 55 anos
- Escotoma central ou paracentral
- IRM com alteração no nervo óptico

Mais raramente

- Edema de papila
- Perda bilateral de visão
- Uveíte posterior
- IRM de crânio anormal

A NO pode ser o primeiro sintoma de EM. O risco de conversão da NO para EM varia nas diversas publicações, dependendo em parte do tempo de seguimento e da população estudada, assim em dois anos aproximadamente 20% dos pacientes deverão converter para EM clinicamente definida (EMCD) e 50% destes entre 10 a 15 anos. O risco de conversão está relacionado com o sexo, alterações à IRM e alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR). A presença de lesões assintomáticas na IRM de crânio é o maior fator preditivo para a conversão. Assim, pacientes com NO e IRM normal têm aproximadamente 20% de risco para conversão em 5 a 10 anos, e aqueles com duas ou mais lesões à IRM têm risco de 50 a 60% em 10 anos. Mulheres com NO têm risco aparente maior que homens no desenvolvimento de EMCD, bem como a presença de índice elevado de IgG ou de bandas oligoclonais (LCR/BO) são fatores maiores para conversão. Assim, uma mulher com LCR/BO e IRM com lesões cranianas tem risco estimado de 80 a 90% de apresentar EMCD, ao passo que um paciente do sexo masculino com IRM normal e LCR sem bandas oligoclonais tem risco de 10 a 20%. Esses dados não são absolutos e, apesar deles, não há segurança suficiente para dar certeza da benignidade ou não da NO, sendo necessário que neurologistas alertem seus pacientes sobre o risco da conversão com avaliações periódicas.

MIELITE TRANSVERSA AGUDA

A mielite transversa aguda (MTA) é causada por desmielinização aguda na medula espinal à semelhança da NO. A MTA pode ocorrer também como um evento isolado ou fazer parte de uma doença desmielinizante (EM). Há duas formas clínicas de MTA: a completa e a incompleta. A MTA completa costuma ser um quadro dramático, precedido ou não de uma infecção viral após 1 a 4 semanas. Clinicamente os pacientes apresentam paralisia, que compromete os membros inferiores, acompanhada às vezes de fraqueza ou não dos membros superiores, retenção urinária e alterações

sensitivas abaixo do nível da lesão medular. Alguns pacientes podem apresentar febre, ou por infecção associada (urinária) ou pelo próprio quadro medular. Em outros, podemos constatar o choque espinal – paraplegia flácida, arreflexia e retenção urinária. Pacientes com lesão cervical apresentam o sinal de Lhermitte, que consiste na presença de sensação de choque elétrico ou de parestesias, que se irradiam para os membros superiores e inferiores com a flexão do pescoço. Na MTA incompleta o quadro motor e sensitivo é assimétrico e menos grave. Apenas 15% dos pacientes com MTA completa convertem para EM, contrariamente ao que ocorre na MTA incompleta, cuja taxa de conversão é de 50 a 90% dos casos ([Quadro 61.3](#)).

Quadro 61.3 Diagnóstico da mielite transversa aguda

- Ausência de lesão compressiva espinal (IRM)
- Aumento do sinal T2 nas imagens à IRM com ou sem realce na medula
- Pleiocitose no LCR
- Índice elevado de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais no LCR
- Início subagudo
- Sinais e sintomas dependentes da medula cervical ou torácica
- Nível sensitivo
- Dor dorsal

Mais raramente

- Aumento da largura da medula
- Febre
- Choque medular com paralisia flácida, arreflexia e retenção urinária

A MTA deve ser diferenciada da compressão medular (tumor), de abscesso, disco herniado e infarto medular agudo. A IRM de coluna geralmente se torna necessária para excluir outras patologias. Na MTA a IRM pode ser normal ou pode revelar uma área de aumento de sinal T2 com ou sem captação de contraste. O enfarte da artéria espinal anterior deve ser levado em consideração como diagnóstico alternativo, que se caracteriza por isquemia dos dois terços anteriores da medula, causando fraqueza muscular abaixo da lesão com comprometimento da sensibilidade superficial e preservação da sensibilidade profunda. Fístulas durais arteriovenosas podem também causar isquemia semelhante ao quadro da artéria espinal anterior.

O exame de LCR em pacientes com MTA pode ser normal ou revelar discreta pleiocitose, porém nos casos de MTA completa pode ser elevada (até 500 células/mm³), com presença de granulócitos, linfócitos e monócitos. A presença de bandas oligoclonais pode estar presente nos casos de MTA parcial e aumenta o risco de conversão desta para EMCD.

A recuperação em pacientes com MTA é muito variável. Pacientes com quadro completo de comprometimento medular e paralisia flácida geralmente evoluem com sequelas, ao contrário dos pacientes com MTA incompleta que tem prognóstico mais favorável até com recuperação total.

Como dito anteriormente, a taxa de conversão de MTA completa para EM é baixa (ao redor de 15%); entretanto, esses pacientes podem, no decurso do tempo, manifestar sintomas da neuromielite óptica (doença de Devic). O risco de pacientes com MTA incompleta de converter para EM é semelhante ao da conversão de NO para EM, porém pacientes com lesões encefálicas à IRM e presença de LCR/BO tem esta probabilidade até 90% dos casos.

SÍNDROMES DESMIELINIZANTES DE TRONCO CEREBRAL

Quadros desmielinizantes de tronco cerebral podem ocorrer isoladamente ou no contexto da EM. Ao contrário do que ocorre com a NO e MTA, há um número reduzido de publicações a respeito destas síndromes. Os pacientes podem apresentar uma variedade de sintomas restritos ao tronco, como parestesias em hemiface, paresia facial, diplopia, vertigem e desequilíbrio. Os sintomas podem evoluir por dias e o exame neurológico dependerá das vias comprometidas, como perda da sensibilidade tátil, térmica e dolorosa envolvendo as três divisões do trigêmeo, oftalmoplegia internuclear, paralisia do reto lateral, nistagmo, paralisia facial do tipo periférico, ataxia à marcha, tremor cerebelar e outros. Usualmente, de início, o diagnóstico diferencial nestes casos é de um tumor ou quadro vascular, facilmente excluído pela IRM. O exame de LCR pode ser normal ou revelar discreta pleiocitose ou ainda revelar presença de bandas oligoclonais. Como nas demais síndromes isoladas, o risco de conversão para EM será maior em pacientes com lesões assintomáticas cranianas à IRM e presença de bandas oligoclonais no LCR. Geralmente a recuperação após estes quadros é boa, a não ser que a lesão seja muito extensa.

FORMAS REMITENTE-RECORRENTES

A EM manifesta-se por uma variedade topográfica de sintomas e sinais neurológicos recorrentes, de caráter evolutivo, variáveis de paciente para paciente, com manifestações clínicas sucessivas causadas pela desmielinização e pelo dano axonal, caracterizando-a como doença com lesões que se disseminam no tempo e no espaço. Geralmente a EM se inicia entre os 30 e 40 anos de idade, é mais comum em mulheres e na raça branca, dado confirmado entre nós.

A doença pode se manifestar no início com sintomas isolados, tais como sintomas sensitivos, motores ou neurite óptica isolada (início monossintomático – síndrome clínica isolada), ou por associação destes (início polissintomático) ([Quadro 61.4](#)).

Quadro 61.4 Sintomas iniciais comuns da EM

SINTOMA	PACIENTES (%)
Paresia em um ou mais membros	50
Parestesias em um ou mais membros	45
Neurite óptica	20
Marcha atáxica	15

Com o intuito de uniformizar conceitos e definições na EM, Poser agrupou-as em sinonímias aceitas por todos como adequadas para o atendimento de pacientes suspeitos de portar EM. Assim, alterações neurológicas subjetivas ou evidência destas comprovadas ao exame neurológico, com duração mínima de 24 horas, na ausência de febre ou aumento de temperatura corpórea, caracterizam o denominado surto.

Define-se como remissão a resolução parcial ou total das alterações neurológicas causadas pelo surto, com duração mínima de um mês. Com base nessas definições, podemos classificar a EM nas seguintes formas: remitente-recorrente (EMRR), secundariamente progressiva (EMSP) e primariamente progressiva (EMPP).

Estima-se que aproximadamente 80% dos pacientes iniciam a doença com a forma remitente-recorrente, caracterizado por episódios alternados de surtos e remissões, com duração e intervalos

variáveis entre os eventos, que variam de caso para caso. Habitualmente se observa, após os primeiros surtos, que os pacientes se recuperam integralmente, ao passo que a ocorrência repetida desses surtos pode causar progressão da doença e recuperação menos acentuada com o tempo (sequelas).

A análise comparativa das frequências descritas nas várias séries desta forma clínica revela, entre nós, semelhança com a descrita por Bernardi e colaboradores (53,7%) e a de Lauer e colaboradores (44,6%) (citados por Tilbery *et al.*). Assim, Papaiz-Alvarenga e colaboradores e Tilbery e colaboradores notaram, respectivamente em 88,6% e 82% dos seus casos, esta forma clínica.

Na maioria dos casos, a doença se inicia com um surto e, frequentemente, de forma polissintomática. O início monossintomático, que ocorreu em 31% dos pacientes no estudo Atlântico Sul, tem diferenças quanto aos sintomas predominantes iniciais nas várias séries mundiais, sendo o mais habitual o predomínio de sintomas motores, seguido dos sensitivos e dos visuais, semelhante ao observado por nós.

Aproximadamente 90% dos pacientes com EM apresentam a EMRR no início da doença. Durante o surto, a doença está ativa e a desmielinização aguda ocorre. Pacientes podem desenvolver novos sinais e sintomas neurológicos ou piora dos problemas preexistentes. Os sintomas tipicamente pioram durante vários dias ou semanas, quando os pacientes iniciam uma melhora. Os pacientes podem recuperar completamente após o surto ou permanecer com pequena lesão sequelar. A fase seguinte, quando o paciente permanece com a doença aquiescente, caracteriza a remissão. A maioria dos pacientes apresentam sintomas neurológicos persistentes durante a remissão que podem persistir por meses ou anos. A frequência dos surtos varia de paciente para paciente, mas a média situa-se em um surto a cada 1 a 2 anos nos cinco anos iniciais da doença. Aproximadamente 50% dos pacientes com EMRR evoluem para formas progressivas após 10 a 15 anos dos primeiros sintomas. Durante esta fase os pacientes pioram lenta e gradativamente e os períodos de melhora diminuem.

Os sintomas são muito variáveis de caso para caso e refletem o comprometimento dos vários tratos da substância branca. Sintomas comuns são perda visual, alterações na visão em cores, edema de papila, diplopia, paralisia internuclear, nistagmo, disartria, ataxia, tremores, nevralgia do trigêmeo, fraqueza, espasticidade, alterações do trato piramidal nos membros superiores e inferiores, disestesias, parestesias, sinal de Lhermitte, urgência urinária, disfunção sexual, alterações à marcha, alterações cognitivas e depressão. Muitos pacientes se queixam de fadiga que provavelmente reflete o aumento da energia para condução dos potenciais de ação. Axônios desmielinizados são sensitivos ao calor, o que leva os pacientes a apresentar piora do quadro com aumento de temperatura corpórea (febre) ou ambiental (calor ou banho quente).

Estima-se que em aproximadamente 80% dos casos há comprometimento motor nos pacientes em alguma fase evolutiva da doença, principalmente nas formas progressivas, nas quais quase a totalidade dos pacientes apresenta paraparesia. O grau de intensidade da paresia é variável, podendo ser discreto e ocorrer, por exemplo, apenas após o exercício ou, ainda, com o aumento da temperatura ambiente. Com a evolução da doença, geralmente a paresia se torna constante e predomina em um dos membros inferiores.

A maioria dos pacientes relata distúrbios sensitivos sob a forma de parestesias, disestesias ou percepções sensitivas anômalas. Ao exame neurológico, a alteração mais vista nesses casos é o comprometimento da sensibilidade vibratória e/ou proprioceptiva, principalmente nos membros inferiores. As alterações visuais também são frequentes no início da doença, ao passo que as alterações cerebelares são mais usuais em formas mais avançadas da EM. Outros sintomas menos comuns são a nevralgia do trigêmeo, espasmos tônicos, disfunção de esfíncteres, fadiga e distúrbios neuropsicológicos (distúrbios de memória e depressão).

DIAGNÓSTICO

Nos últimos anos vários critérios para o diagnóstico clínico foram propostos, porém apesar do avanço dos métodos de diagnóstico, a falta do conhecimento preciso dos mecanismos fisiopatológicos, a ausência de achados clínicos patognomônicos (testes laboratoriais e/ou imagem), a presença de sinais e sintomas variados pelos pacientes e o extenso diagnóstico diferencial envolvido ainda dificultam, em muitas vezes, o diagnóstico diferencial.

O diagnóstico da doença ainda é clínico, não há testes laboratoriais ou exames de imagem patognomônicos para o diagnóstico. Os critérios diagnósticos mais utilizados são os de McDonald e colaboradores, ainda assim exigem do médico uma anamnese cuidadosa, exame neurológico minucioso e exames complementares adequados. O diagnóstico da EM reside no fato de demonstrar lesões na substância branca que se disseminam no tempo e no espaço excluindo outra doença. (Quadro 61.5).

Quadro 61.5 Algoritmo para diagnóstico

Temporal – o paciente deve ter apresentado pelo menos dois episódios de alteração neurológica consistente com doença desmielinizante.

Anatômico – o paciente deve apresentar evidência clínica ao exame neurológico de pelo menos duas áreas distintas de comprometimento de substância branca e/ou à IRM e/ou por potenciais evocados.

Exclusão – outra doença que justifique os sintomas.

Os pacientes devem referir dois ou mais eventos neurológicos (surto) separados pelo intervalo mínimo de um mês, com confirmação objetiva ao exame neurológico de duas ou mais áreas comprometidas na substância branca, IRM compatível com a doença ou presença de alterações nos potenciais evocados. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) auxilia no fato de confirmar a natureza inflamatória da doença, mas não demonstra a disseminação das lesões no tempo. Finalmente, não deve haver outra justificativa para o quadro do paciente, como acidente vascular cerebral, deficiência nutricional e outros. Os critérios de diagnóstico de McDonald, revisados em 2005 permitem demonstrar a disseminação no tempo da EM pelo fato de, numa segunda IRM, obtida no período de até três meses da primeira manifestação clínica, ocorrer uma nova lesão em T2 excluindo a necessidade de um segundo evento para confirmar EM definida (Quadro 61.6).

Quadro 61.6 Critérios de diagnóstico de McDonald

1. Dois ou mais surtos e evidências clínicas de duas lesões
2. Dois surtos, evidência clínica de uma lesão e disseminação no espaço ou LCR/BO ou um novo surto da doença
3. Um surto, evidência clínica de duas ou mais lesões e disseminação à IRM no tempo, ou um novo surto da doença
4. Um surto, evidência clínica de uma lesão e disseminação à IRM no espaço ou LCR/BO e duas ou mais lesões à IRM compatíveis com em e disseminação à IRM no tempo, ou um novo surto
5. Dois ou mais surtos e evidências clínicas de duas lesões
6. Dois surtos, evidência clínica de uma lesão e disseminação no espaço ou LCR/BO ou um

ou o acompanhamento do paciente com exames de imagem periódicos (IRM de crânio e coluna) (Quadro 61.6). A IRM de crânio demonstra com frequência lesões hemisféricas de substância branca e menos prevalentes no tronco e cerebelo. É importante ressaltar que imagens semelhantes ocorrem em pacientes idosos e em outras patologias (quadros vasculares, enxaqueca, doenças desmielinizantes monofásicas e outras doenças autoimunes que comprometem o sistema nervoso central). Estima-se que aproximadamente 10% dos pacientes com EM tem IRM normal, pois as lesões ficam restritas a medula espinal e/ou nervos ópticos. IRM de coluna exclui espondilose, hérnia de disco e tumores. O uso de gadolínio nos exames de imagem são imprescindíveis para detectar lesões ativas (Quadros 61.7A e 61.7B).

Quadro 61.7A Disseminação espacial à IRM

Três dos seguintes:

- Uma ou mais lesões gadolínio captantes ou nove ou mais lesões T2 hiperintensas se não houver Lesão captante
- Uma ou mais lesões infratentoriais
- Uma ou mais lesões juxtacorticais
- Três ou mais lesões periventriculares ou
- Uma lesão espinal substitui uma lesão cerebral
- Duas lesões T2 + LCR/BO

Quadro 61.7B Disseminação temporal à IRM

- A primeira IRM realizada após três meses do evento com presença de lesão captante é suficiente para diagnóstico
- Se a IRM for negativa após três meses, deve-se realizar novo exame em três meses, se positivo confirma diagnóstico
- Se a primeira IRM realizada antes do terceiro mês após o evento for negativa, deve-se repetir o exame após três meses ou mais, e a presença de lesão captante confirma o diagnóstico

Os potenciais evocados visual, auditivo e somatossensitivo permitem demonstrar a presença de lesões no sistema nervoso central detectando lesões nos nervos ópticos, tronco cerebral e medula respectivamente. A maior indicação destes exames eletrofisiológicos é em localizar lesões em regiões assintomáticas, caracterizando disseminação de lesões, critério essencial para o diagnóstico de EM definida.

O LCR é usualmente utilizado para o diagnóstico de EM, tipicamente, tem aspecto claro, com menos de 5 células/mm³ e raramente superior a 50/mm³. A taxa de proteínas normalmente está em níveis

normais ou levemente aumentada. Anormalidades na IgG são as mais importantes no diagnóstico de EM. A IgG total está aumentada e a presença de bandas oligoclonais está presente em 90 a 95% dos pacientes com EMCD, porém aproximadamente 10% dos pacientes tem valores normais. Convém ressaltar vem dentro da normalidade para estes índices, além do fato que anormalidades na IgG no LCR estão presentes em outras patologias inflamatórias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A esclerose múltipla é uma doença que apresenta paradoxalmente muita facilidade ou extrema dificuldade para estabelecer seu diagnóstico; estima-se em torno de 5% os casos falsos positivos, o que significa que um em cada 20 pacientes com EM tem diagnóstico incorreto. Deparamos, por outro lado, que pacientes com EM têm seu diagnóstico confirmado em até três anos após o início do quadro. O diagnóstico é baseado na exclusão de diversas moléstias que podem se assemelhar à EM, tornando-se necessário uma série de testes laboratoriais para diagnóstico diferencial ([Quadro 61.8](#)).

Quadro 61.8 Diagnóstico diferencial

- Hemograma e VHS
- Proteína C reativa
- Dosagem de vitamina B12
- Testes de função tireoidiana
- Atividade da enzima de conversão da angiotensina
- Anticorpos anticardiolipina
- Tempo de protombina
- Anticorpos SS-/RO
- Anticorpos SS-B / La
- Sorologia para borrelia
- Sorologia para brucelose
- Sorologia para HTLV-1, HIV e lues
- Anticorpos paraneoplásicos
- Dosagem de vitamina E

O número de doenças a ser lembrado no diagnóstico diferencial é muito extenso. Nenhuma das técnicas utilizadas atualmente é específica para o diagnóstico de EM e, muitas vezes, elas induzem ao erro (27,30). Diversas doenças apresentam bandas oligoclonais ou imagens semelhantes à IRM de crânio. As principais doenças que devem ser investigadas estão no [Quadro 61.9](#).

Quadro 61.9 Algumas doenças semelhantes à EM

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS/GRANULOMATOSAS

- Vasculite primária do SNC
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Doença de Beçhet
- Síndrome de Sjögren
- Miastenia grave

Sarcoidose
Granulomatose de Wegner

DOENÇAS INFECCIOSAS

Doença de Lyme
AIDS
Neurolues
Brucelose
Meningites virais
Meningites por fungos
Panencefalite esclerosante subaguda

LEUCODISTROFIAS

Início na vida adulta

SÍNDROMES MEDULARES ISOLADAS

Degeneração combinada de medula
Malformação de Arnould-Chiari
Mielopatia compressiva
Mielopatia associada ao HTLV-1

OUTRAS

Síndrome Cadasil
Doença de Leber
Porfíria aguda intermitente
Tumores intracranianos
Doença mitocôndrias

VASCULITES

Arterite temporal
Acidente vascular cerebral
Encefalomielopatia
Periarterite nodosa

CONCLUSÃO

O diagnóstico de EM é clínico e depende da interpretação apurada da anamnese, do exame neurológico e de resultados de exames complementares. Após um único episódio neurológico não é possível diagnosticar EM definida, pois trata-se de uma doença crônica e a evolução deve constatar este fato.

A IRM de crânio raramente pode ser normal em pacientes com EM e, se alterada, deve excluir outras doenças com características semelhantes.

Aumento do IgG no LCR pode estar ausente em pacientes com EM definida e, se presente, deve excluir outras doenças inflamatórias.

Mesmo que os pacientes na fase de remissão da doença tenham exame neurológico normal, é obrigatório constatar alteração objetiva ao exame para diagnóstico de EM.

REFERÊNCIAS

- Alusi, SH, Glickman, S, Aziz, TZ, Bain, PG. Study of tremor in multiple sclerosis. *Brain*. 2001; 124:720–730.
- Cohen, MM, Lessell, S, Wolf, PA. A prospective study of the risk of developing multiple sclerosis in uncomplicated optic neuritis. *Neurology*. 1979; 29:208–213.
- Ebers, G. Natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassman H, eds. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1999:191–222.
- Frohman, EM, Dewey, RB, Frohman, TC. An unusual variant of the dorsal midbrain syndrome in MS: clinical characteristics and pathophysiology mechanisms. *Mult Scl*. 2004; 10:322–325.
- Frohman, EM, Frohman, TC, Zee, DS. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005; 4:111–121.
- Isayama, Y, Takahashi, T, Shimoyoma, T, Yamadori, A. Acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Neurology*. 1982; 32:73–76.
- Kaplin, AL, Krishnan, C, Deshpande, DM. Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurologist*. 2005; 11:2–18.
- Krishnan, C, Kerr, DA. Idiopathic transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2005; 62:1011–1013.
- Lublin, FD. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1995; 13(1):119–146.
- Matthews, WB. Diferencial diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1998:48–123.
- McDonald, W, Halliday, A. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull*. 1997; 33:4–8.
- McDonald, W, Halliday, A. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull*. 1997; 33:4–8.
- McDonald, WI, Compston, A, Edan, G, Goodkin, D, Hartung, HP. Recommend diagnosis criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1):121–127.
- Miller, DH, Weinshenker, BG, Filippi, M. Diferential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14:1157–1164.
- Noseworthy, JH, Lucchinetti, C, Rodrigues, M. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002; 343:938–952.
- Papais-Alvarenga, RM, Alves-Leon, SV, Miranda-Santos. South Atlantic Project a Brazilian multiple sclerosis trial. In: Camilo Arriagada R, Nogales-Gaeta J, eds. *Esclerosis Multiple. Uma mirada Ibero-Panamericana*. Santiago: Arrynog Ed.; 2002:129–154.
- Papais-Alvarenga, RM, Santos, CMM, Abreu, JS. Esclerose múltipla: perfil clínico e evolutivo no município de Rio de Janeiro. Análise das manifestações neurológicas em 291 surtos de 88 pacientes. *Rev Bras Neurol*. 1995; 31(2):75–87.

Paty, DW, Noseworthy, JH. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1998.

Pittock, SJ, McClelland, RL, Mayr, WT. Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Mov Dis*. 2004; 19:1482–1485.

Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, Filippi, M, Hartung, L, Kappos, L. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria”. *Ann Neurol*. 2005; 58(6):840–846.

Poser, CM. Multiple sclerosis. Observations and reflections: a personal memoir. *J Neurol Sci*. 1993; 3(1):127–134.

Poser, CM. The pathogenesis of multiple sclerosis. Additional considerations. *J Neurol Sci*. 1993; 3(1):3–5.

Rizzo, JF, Lessell, S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy: overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:1668–1672.

Sandberg-Wollheim, M, Bynke, H, Cronqvist, S. A long term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol*. 1990; 27:386–393.

Scott, TF, Bhagavatula, K, Snyder, PJ, Chieffe, C. Transverse myelitis. *Neurology*. 1998; 50:429–433.

Slamovits, TL, Rosen, CE, Cheny, KP, Striph, GG. Visual recovery in patients with optic neuritis and visual loss to no light perception. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111:209–214.

Tilbery, CP, Felipe, E, Baldauf, C. Análise clínica e evolutiva de 214 casos. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995; 53(2):203–207.

Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnosis criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002; 59:499–505.

Whitaker, JN, Mitchell, GW. Clinical features of multiple sclerosis. In: Raine CS, McFarland HF, Tortellotte WW, eds. *Multiple sclerosis. Clinical and pathogenetic basis*. London: Chapman and Hall Medical; 1997:3–17.

Wingerchuk, DM, Weinshenker, BG. Unusual presentations and variants of central nervous system idiopathic demyelinating diseases. In: Raine CS, McFarland HF, Hohfeld R, eds. *Multiple Sclerosis. A comprehensive text*. Philadelphia: Sanders/Elsevier; 2008:24–42.

Tratamento do Surto

Denise Sisteroli

O surto é uma das características mais importantes na evolução da esclerose múltipla (EM), ocorrendo nas formas surto-remissão e secundariamente progressiva com surtos. A definição atual para surto é de qualquer sintoma neurológico relacionado aos sistemas funcionais frequentemente vistos na EM e que não podem ser explicados por outra condição, como febre, infecções, traumas etc. O surto tem duração de pelo menos 24 horas e remissão total ou parcial. Geralmente tem duração de poucos dias com evolução crescente no início, alcança um platô e então começa a melhorar. Como o início geralmente é súbito, resulta em situação de estresse físico e psicológico e com graus variáveis de incapacidade, com comprometimento social, emocional e funcional.

O tratamento do surto envolve medidas não só medicamentosas, mas um conjunto de medidas educacionais, apoio psicossocial, medidas para acelerar a recuperação, tratamento sintomático e reabilitação. O tratamento para reduzir a frequência dos surtos, ou modificador da doença não será discutido neste capítulo.

É importante que o paciente e seus familiares compreendam aspectos da doença relacionados aos principais sintomas, fatores desencadeantes, fatores de piora como infecciosos, e como lidar com o surgimento de novos eventos para que possa identificar o surto e participar ativamente do processo de tratamento e recuperação.

O seu manejo é realizado, de preferência, com o uso de glicocorticosteroides em altas doses. Para se verificar a eficácia e doses de glicocorticosteroides durante o surto, o Grupo Europeu de Consenso de Tratamento da EM (EFNS) propôs uma revisão dos estudos classe I a IV, referente ao uso de glicocorticosteroides e outras drogas. O propósito da revisão foi também verificar se o uso dos glicocorticosteroides melhora o tempo de recuperação do surto e também em longo prazo; se influencia na atividade subsequente da própria da doença e os efeitos colaterais decorrentes. O Instituto Nacional de Excelência Clínica da UK (NICE) tem como recomendação indiscutível a terapia com corticosteroides na EM, do surto que provoca sintomas importantes o suficiente para ocasionar limitações funcionais ou emocionais nas atividades.

Estudos compararam o uso de metilprednisolona endovenosa (MPEV) na dose de 1 grama durante sete dias e ACTH (intramuscular) nas doses de 80 unidades (unid), 60 unid, 40 unid e 20 unid durante uma semana cada dose. A recuperação foi mais rápida com o uso de corticosteroides IV do que com ACTH (3 a 28 dias), mas sem diferença aos três meses (Barnes *et al.*, 1985). Outro trabalho comparou o uso de MPEV 1 grama durante três dias com o uso de ACTH nas doses 80 unid por sete dias, 40 unid por quatro dias e 20 unid por três dias), não encontrando nenhuma diferença na velocidade de recuperação e taxa de recuperação ao final de 12 semanas (Thompson *et al.*, 1989). Um terceiro trabalho, classe III, não evidenciou nenhuma diferença entre ACTH e MPEV (Abbruzzese *et al.*, 1983). Como não há grandes estudos classe I para decidir sobre a melhor eficácia do MPEV e ACTH no tratamento do surto, uma revisão de Cochrane (Filippini *et al.*, 2000) concluiu que o uso de MPEV foi mais eficaz e de mais fácil aplicação que o uso prolongado de ACTH.

Vários estudos, porém, demonstraram a melhor eficácia do uso de corticosteroides endovenoso e oral em vários esquemas de doses na recuperação final do surto em comparação com o placebo (metanálise de Miller *et al.*, 2000). Dois estudos duplo-cegos controlados com placebo e metilprednisolona oral (MPO) por 15 e 28 dias mostrou uma significativa melhora na velocidade de recuperação do MPO em relação ao placebo, mas nenhuma diferença no resultado final e subsequente atividade da doença após 11 meses.

Dois estudos comparando o uso de MPEV e MPO ((Alam *et al.*, 1993; Barnes *et al.*, 1997) não mostraram nenhuma diferença entre os grupos tratados com MPO e MPEV no que diz respeito à taxa de recuperação ao final de 24 semanas, bem como na taxa de surtos nos dois anos seguintes (Sharrack *et al.*, 2000). Não há estudos comparando MPEV com MPO e placebo.

Outros estudos comparando diferentes doses de MPEV: 1 g durante durante dias, 1 grama em dose única (Bindoff *et al.*, 1988) e 500 mg e 2 g (Oliveri *et al.*, 1998) de MPEV durante cinco dias não mostraram diferença entre os dois grupos no que se concerne à taxa de recuperação e supressão aguda da atividade em RNM, porém a supressão após 1 a 2 meses foi maior com a maior dose (Oliveri *et al.*, 1998). Outro estudo (Fierro *et al.*, 2002), comparando as doses de MPEV de 1 e 2 gramas em cinco dias, não demonstrou diferenças na recuperação final e estudos neurofisiológicos. Outros estudos de comparação de doses (Milanese *et al.*, 1989; La Mantia *et al.*, 1994), por terem populações muito pequenas e heterogêneas, tiveram resultados de difícil interpretação.

O uso de corticosteroides orais após o uso de altas doses de prednisolona EV não demonstrou nenhum benefício adicional e pode acrescentar efeitos colaterais indesejáveis.

A infusão de MPEV domiciliar pode ser uma alternativa viável desde que monitorada por profissionais capacitados, segundo a experiência francesa demonstrou em elegante trabalho (Créange *et al.*, 2009).

USO DE GLICOCORTICOSTEROIDES EM NEURITE ÓPTICA (NO)

Um estudo classe II comparando o uso de MPEV por três dias, seguido de MPO em doses decrescentes e placebo (Beck *et al.*, 1992) no tratamento da NO, não demonstrou diferença na recuperação da acuidade visual ao final de um ano, porém a recuperação da sensibilidade a cor e a velocidade de recuperação foi significativamente melhor nos pacientes tratados com MP em relação ao placebo.

Outros estudos com MPO e MPEV no tratamento da NO em vários esquemas não mostraram benefícios em relação ao placebo ou tiamina 100 mg (Frederiksen, personal communication; Trauzettel-Klosinski *et al.*, 1993; Sellebjerg *et al.*, 1999; Kapoor *et al.*, 1998).

Outro dado controverso sobre o tratamento da NO com MP, oral ou endovenosa, está relacionado ao risco de recorrência da NO ou o risco do desenvolvimento de esclerose múltipla (EM). O estudo de Beck e colaboradores, 1993b, após reclassificação dos pacientes, classe III, demonstrou que o uso de MPEV diminui o risco do desenvolvimento de EM e que MPO aumentaria o risco de recorrência da NO, mas não de EM. Outro estudo classe III também, surpreendentemente, encontrou um risco menor de desenvolvimento de EM no grupo controle e tratado com MPO, apontando risco maior de EM nos pacientes tratados com MPEV (Herishanu *et al.*, 1989).

GLICOCORTICOSTEROIDES EM SUBGRUPOS DE PACIENTES COM EM

Estudos classe IV demonstraram que o tratamento com MPEV traria um benefício maior em pacientes

com surtos graves e/ou com aumento da proteína básica da mielina (PBM) aumentada no líquido cefalorraquidiano (Nos *et al.*, 2004; Whitaker *et al.*, 1993; Sellebjerg *et al.*, 2003). Outro estudo classe III demonstrou um melhor benefício do tratamento com MPEV em pacientes com lesões com contrastadas pelo gadolínio em RNM (Sellebjerg *et al.*, 2003).

EFEITOS COLATERAIS DOS GLICOCORTICOSTEROIDES

Muitos estudos demonstram vários efeitos colaterais sérios com o uso de altas doses de MP. Surpreendentemente, outros estudos não relatam esses efeitos sérios e relatam somente efeitos colaterais brandos e transitórios, tais como: gosto metálico na boca, vermelhidão na face e discreto edema de tornozelos (Durelli *et al.*, 1986; Milligan *et al.*, 1987; Sellebjerg *et al.*, 1998); Milligan *et al.*, 1987). Em uma revisão Cochrane (Filippini *et al.*, 2000), conclui-se que o emprego de MPO tem muito maior risco de efeitos colaterais (gastrointestinais e psiquiátricos) e, portanto, deveria ser evitado. Outros estudos, porém, não notaram esta diferença em vários esquemas terapêuticos de altas doses em cursos de MPEV e MPO em doses decrescente (Durelli *et al.*, 1986; (Sellebjerg *et al.*, 1998; Alam *et al.*, 1993; Metz *et al.*, 1999).

Os efeitos colaterais descritos em uma revisão de 240 pacientes em uso de 1g de MPEV por cinco dias, seguido de 10 dias de MPO foram: infecções leves em quatro, crise em um, 11 tiveram glicosúria, cinco tiveram dor epigástrica e requereram o uso de antagonista H2, três tiveram exacerbação da acne, dois tiveram edema de tornozelos e um teve hipertensão durante o tratamento. Sentimento de euforia foi registrado em quatro pacientes. Outros sintomas, parestesia em extremidades, ganho de peso, gosto metálico, insônia, vermelhidão facial também foram relatados, porém sem especificar a exata frequência.

Sérios eventos colaterais são muito raros, mas foram relatados por vários autores (Pryse-Phillips *et al.*, 1984; Chrousos *et al.*, 1993; van den Berg *et al.*, 1997): psicose, pancreatite, reação anafilática. Pulsos de MPEV parece ser seguro em relação ao metabolismo ósseo (Dovio *et al.*, 2004), apesar de maiores estudos serem necessários.

OUTROS TRATAMENTOS

Alguns estudos têm demonstrado eficácia da plasmáfereze no tratamento dos sintomas agudos da EM. Um estudo classe I (Weinshenker *et al.*, 1999), demonstrou moderado a elevada melhora dos sintomas em 19 dos 22 pacientes submetidos a plasmáfereze. Esse efeito, porém, não foi demonstrado no tratamento da NO após o uso de MPEV em 10 pacientes (Ruprecht *et al.*, 2004). Quanto ao uso de IGEV, uma revisão Cochrane demonstrou uma redução dos surtos (Gray *et al.*, 2003; Sørensen *et al.*, 2004). Quanto ao tratamento do surto, um estudo classe IV, demonstrou uma melhora de 68% dentro das 24 horas de tratamento (Soukop e Tschabitscher, 1986). O uso de IGEV adicionado a MPEV foi realizado em dois estudos, classe I e II, (Sørensen *et al.*, 2004; Visser *et al.*, 2004), falharam em demonstrar qualquer efeito benéfico. Roed *et al.* (2005), em estudo classe I, também não demonstraram benefício do tratamento com IGEV em 68 pacientes com NO. Da mesma forma, O'Connor *et al.*, 2004: estudo classe I, não conseguiu demonstrar efeitos do natalizumab no surto em 180 pacientes.

A adição de tratamento de reabilitação com equipe multidisciplinar associado ao uso de MPEV foi superior após três meses quando comparado com o uso isolado de MPEV (Craig *et al.*, 2003: estudo classe II).

TRATAMENTO DO SURTO EM GRAVIDEZ E PÓS- PARTO

Corticosteroides são relacionados a maior frequência de lábio leporino e portanto não deveriam ser usados no período de formação dos lábios e palato a não ser que seu uso seja justificado em relação ao risco de malformação fetal. No pós-parto o uso de MPEV é passado ao leite materno e é aconselhável não amamentar no período de 3 a 4 horas após a infusão.

Vulkusic e colaboradores demonstraram o benefício do uso de hormônios femininos (progesterona e estradiol) logo no pós-parto imediato até três meses com resultados positivos.

RECOMENDAÇÕES

Há suficientes trabalhos, classe I e metanálises, que estabelecem o efeito benéfico da MP no surto da EM. MPEV ou MPO em dose de 500 mg por 5 dias deveria ser considerado no tratamento do surto de EM (nível de evidência A). A dose de 1 g por 3 dias é uma boa alternativa (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, 2004) e finalmente com nível de evidência B, o uso de 1g de MPEV por 3 dias, seguido de MPO em doses decrescentes é recomendado para o tratamento de NO. As recomendações do NICE é do uso de MPEV nas doses de 500 mg a 1 g ou MPO nas doses de 500 mg a 2 g por 3 a 5 dias.

Apesar de não haver diferenças no tratamento da MPEV e MPO no tratamento do surto da EM, é possível que os efeitos colaterais associados ao tratamento sejam maiores com a MPO. Como os estudos referentes a doses e vias são ainda escassos, há necessidade de estudos controlados que possam definir melhor qual a melhor dose e via de administração.

Parece que alguns subgrupos de pacientes de EM, com aumento da PBM ou lesões contrastadas em RMN pelo gadolínio, são melhores respondedores ao tratamento com MP (nível de evidência C).

Quanto ao local de administração da MPEV, se em regime de internação ou ambulatorial, há poucas pesquisas, porém a primeira aplicação sempre deveria ser em regime de internação. Se não há resposta com as doses habituais de MP, doses de 2 g por cinco dias podem ser consideradas (nível de evidência C). Um estudo aberto, realizado na França (Khan *et al.*, 2007), demonstrou uma boa tolerância da aplicação domiciliar de MP por três dias por uma enfermeira local em 93,8% dos casos. As causas de transferência dos pacientes para o hospital foram: ansiedade, dor torácica, opressão e arritmia, todos com boa resolução. Posteriormente, 98% dos indivíduos realizaram sua aplicação em casa com grande economia.

Em caso de falha do uso de MP, a plasmaférese é efetiva em um terço dos casos e deveria ser recomendada em surtos severos (nível de evidência B). Uma revisão de 2007, publicado no J Neurol por Linker e colaboradores, tem mostrado eficácia da plasmaférese em até 70%, quando a MP falha, principalmente nos casos de grave acometimento do nervo óptico, motor e cerebelar (ataxia). Também relatam melhora em dois casos de piora em curso secundariamente progressivo com surto.

É recomendado o tratamento de reabilitação multidisciplinar associado a MP, durante o tratamento do surto pelas evidências de melhora funcional maior (nível de evidência B).

No momento não há evidências do benefício da IGEV, nem em monoterapia e nem associado a MP, o mesmo referente a Natalizumab no que se refere ao tratamento do surto (nível de evidência A).

Achiron e colaboradores, estudando grávidas portadoras de EM com alta taxa de surto, demonstraram que o uso de imunoglobulina durante o pós – parto imediato ou toda gravidez reduz de forma estatística a ocorrência de surtos.

OUTROS SINTOMAS ASSOCIADOS A TRATAMENTO SINTOMÁTICO

Disfunção do esfíncter urinário e bexiga neurogênica

Os sintomas urinários ocorrem em 50 a 80% dos pacientes com EM durante sua evolução e estão relacionados com a severidade da doença e ao tempo de evolução, podendo ocorrer urgência, incontinência e retenção urinária, sintomas estes que quando presentes reduzem a qualidade de vida dos pacientes e permanecem ainda pouco estudados.

Mahajan e colaboradores, em elegante trabalho avaliaram em questionário padronizado, o NARCOMS Registry (www.cmscnarcoms.org), que possibilita que a própria pessoa possa responder sobre seus sintomas, avaliando qualidade de vida, duração da doença e sintomas presentes no momento da realização do questionário. O questionário foi enviado para 16.858 indivíduos com EM, dos quais 9.702 responderam e retornaram o questionário. Eram 24,6% homens e 75,4% mulheres, 21 foram excluídos por terem algum procedimento nas vias urinárias. Dos restantes, 6.263 (64,5%) tiveram pontuação de 2 ou mais para os itens noctúria, pequeno escape e urgência urinária. Sintomas foram classificados como moderado a severo. Noctúria e pequeno escape foram mais comuns na mulher e urgência urinária nos homens. Sintomas relacionados à bexiga neurogênica hiperativa foram correlacionados ao tempo da doença ($p < 0,001$ e $r = 0,135$). Interessante neste trabalho foi verificar que uma grande porcentagem dos indivíduos que responderam ao questionário tendo sintomas moderados a severos permaneciam sem avaliação do urologista e sem tratamento.

Os tratamentos mais indicados foram os anticolinérgicos, a oxibutinina em 36,5% e a tolterodina em 29%. Outros tratamentos mais recentes foram o trospium (sanctura), ainda não comercializado no Brasil, podendo ser importado, e a aplicação de toxina botulínica. O cateterismo vesical foi correlacionado a pior pontuação no questionário de qualidade de vida e maior incapacidade da doença, ocorrendo em indivíduos com pontuação de 2 ou mais, com sintomas de perda urinária maior e/ou retenção urinária (36,8%).

Nicholas e colaboradores, em sua análise (Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009), demonstraram a falta de estudos classe I para determinar o real benefício do uso de anticolinérgicos nos sintomas de bexiga hiperativa dos pacientes com EM.

Tjon Eng Soe e colaboradores publicaram um pequeno relato de melhora das disfunções da bexiga neurogênica com a eletroacupuntura. Estudos mais bem controlados são necessários para determinar a sua eficácia.

Disfunção sexual

Disfunção sexual é vista em esclerose múltipla em uma porcentagem bastante variável em decorrência dos métodos de diagnósticos utilizados. É uma disfunção que, apesar de frequente e que interfere na qualidade de vida, é subestimada e fica sem um manuseio adequado. Essa frequência nos estudos relacionados varia de 40 a 80% das mulheres e em 50 a 90% dos homens com esclerose múltipla.

Os principais sintomas vistos ocorreram nas mulheres: redução de libido (74,4%), anorgasmia (15,4%), dificuldade de atingir o orgasmo (44,9%), dificuldades em lubrificação vaginal (38,5%) e mudança na sensação vaginal (26,9%); nos homens foram: redução da libido (54,8%), ereção incompleta (51,6%), ereção ineficaz para penetração (32,6%), ejaculação precoce (45,2%), inabilidade de ejacular (32,6%) e perda total da ereção (22,6%).

No manuseio dos sintomas sexuais relacionados à patologia da esclerose múltipla é importante

determinar se eles são primários (DSP), devido a lesões em conexões encefálicas, na medula espinhal ou genitais (relacionadas a libido, ereção e orgasmo), ou se são secundários (DSS), relacionados ao grau de incapacidade (fadiga, fraqueza muscular, espasticidade, incoordenação motora, alterações cognitivas e associados aos efeitos colaterais dos medicamentos). Disfunção sexual terciária (DST) está relacionada a problemas emocionais, psicológicos, culturais e sociais. Em decorrência da diversidade de fatores etiológicos relacionados à gênese das disfunções sexuais dos indivíduos com esclerose múltipla, seu tratamento também necessita ser pensado em conjunto com equipe multiprofissional.

Tratamento das DSP

O uso de técnicas de estimulação vaginal, peniana ou retal é um dos recursos no tratamento de lesões medulares que afetam principalmente a ereção e ejaculação. Se após a estimulação com algum tipo de estimulador vibratório não surtir o efeito desejado, agentes vasodilatadores dos seios cavernosos, os inibidores da fosfodiesterase 5, sildafinila, vardenafila e tadalafila, são bastante eficazes. Se os agentes orais falharem, o uso de injeções penianas pode resolver o problema de ereção em até 95% dos casos. As drogas mais usadas são derivadas da prostaglandina E (alprostadil) e combinações de papaverina com fentolamina.

O uso de métodos mecânicos é outra opção para os problemas de ereção. Eles podem ser a vácuo ou por eletroestimulação.

Nas mulheres com as mesmas dificuldades sexuais, a reposição hormonal, quando necessária, pode melhorar a lubrificação vaginal. O uso de anticolinérgicos para o tratamento de bexiga neurogênica pode piorar a lubrificação vaginal e agentes externos podem ser uma alternativa no tratamento. O uso de agentes orais, como o sildafenil, tem-se mostrado contraditório, e o uso de estimuladores com vibração também pode ser útil na obtenção do orgasmo.

Tratamento das DSS

O tratamento deve ser individualizado para cada sintoma que o paciente com EM possa ter e que estiver relacionado à disfunção sexual. Esses sintomas serão discutidos separadamente mais adiante, portanto não entraremos em detalhe nesta seção.

Vale mencionar os efeitos adversos de vários medicamentos usados em outros sintomas da EM e que podem ser relacionados à disfunção sexual. A [Tabela 62.1](#) relaciona algumas desses fármacos e os principais efeitos adversos associados.

Tabela 62.1**Sintomas da esclerose múltipla, fármacos indicados e efeitos adversos na atividade sexual**

Sintomas de EM	Fármaco	Efeito adverso na atividade sexual
DISFUNÇÃO COGNITIVA	Donepezil	N/A
ESPASTICIDADE	Baclofeno	Disfunção erétil (DE), inabilidade de ejacular
	Tizanidina	Urgência, incontinência, retenção urinária e aumento da frequência urinária
	Dantrolene	DE, ejaculação retrógrada, diminuição da libido
	Clonidina	N/A
	Benzodiazepínicos	N/A
DOR	Gabapentina	N/A
	Pregabalina	DE, retardo na ejaculação, disfunção sexual
	Acido valproico	DE
	Carbamazepina	DE
	Oxycarbamazepina	N/A
	Antidepressivos tricíclicos	DE, disfunção na ejaculação, anorgasmia, diminuição da libido
	Lamotrigina	DE
	Duoletina	Diminuição da libido, disfunção ejaculatória, anorgasmia, DE
	Desvenlafaxina	Diminuição da libido, anorgasmia, orgasmo anormal
DISTÚRBIOS ESFINCTERIANOS	Agentes anticolinérgicos	Boca seca, constipação, diminuição da lubrificação vaginal
FADIGA	Amantadina	Diminuição da libido
	Modafinila	N/A
	Metilfenidato	N/A
	Derivados da anfetamina	DE, Mudanças na libido
DEPRESSÃO	Inibidores da recaptação de serotonina	Diminuição da libido, Anorgasmia, Ejaculação demorada
	Bupropiona	N/A
	Venlafaxina	Diminuição da libido, Anorgasmia, Orgasmo anormal

Com o diagnóstico de EM, muitos pacientes apresentam dificuldades em aceitar a doença e criam dificuldades na comunicação, têm medo da rejeição e imagem corporal distorcida, o que pode dificultar as relações sexuais.

A depressão e ansiedade podem ser fatores importantes, e serão abordadas separadamente.

Alterações psiquiátricas

Sintomas psiquiátricos no início da EM são raros segundo a literatura, estimado em 0,2% a 2%. No entanto, no curso da doença torna-se bem mais frequente. Os principais diagnósticos no início da doença foram: depressão maior (56%), sintomas psicóticos (32%), episódio de mania (6%) e transtorno generalizado de ansiedade (6%). O tratamento foi realizado com antidepressivos associados ou não a ansiolíticos e se necessário a antipsicóticos (risperidona ou olanzapina).

A intervenção psicológica é de difícil avaliação em decorrência da variedade de técnicas que podem ser usadas. Em um estudo de revisão (Thomas *et al.*, 20089), os autores não chegaram uma definição bem clara dos benefícios da intervenção psicológica, mas há evidências de que a abordagem cognitiva comportamental é importante na recuperação da depressão.

Fadiga

Kos e colaboradores definiram a fadiga como uma falta de energia física ou mental notada pelo paciente ou seu cuidador e que interfere na vida diária do indivíduo. Pode ser o sintoma mais importante que interfere na qualidade de vida e que leva a piora da incapacidade. É também um dos sintomas mais comuns da EM, com frequência estimada em até 90% dos portadores de EM.

O mecanismo fisiopatológico envolvido é determinado pelo mecanismo de desmielinização das fibras nervosas com uma diminuição dos estímulos inibitórios gabaérgicos como mecanismo compensatório ao bloqueio da condução, mecanismo este central, verificado através de vários métodos de investigação (eletroencefalograma, ressonância nuclear magnética, tomografia por emissão de pósitrons). Também os canais Na-dependentes estão envolvidos (Ziemann, 2003, 2004a,b – citado por Vucic *et al.*). Mecanismos periféricos também são aventados para o surgimento da fadiga na EM: uma disfunção da condução dos estímulos ao nível dos nódulos de Ranvier relacionado aos canais de Na e K foram descritos.

Na abordagem da fadiga é necessário tratar condições associadas que possam gerar este sintoma de forma secundária. Neste contexto, devemos tratar a depressão, espasticidade, distúrbios de sono, dor e infecções.

É necessário também implantar programas educativos contínuos junto aos pacientes e associações para que o próprio indivíduo possa ser um agente ativo no tratamento, aprendendo a poupar energia e lidar com o surgimento da fadiga.

O tratamento medicamentoso ainda é limitado, mas alguns trabalhos mostram a eficácia da amantadina na dose de 100 mg 2 a 3 vezes por dia, do pemolide (droga não comercializada no Brasil), do metilfenidato e da modafinila com resultados contraditórios nos estudos realizados.

Pesquisas recentes buscam desenvolver medicamentos que atuem no mecanismo fisiopatológico relacionado. Um desses medicamentos é a 4-aminoperidina e a 3,4-diaminopiridina. Recentemente a formulação lenta da 4-aminopiridina (Fampridine[®] SR) foi aprovada nos Estados Unidos pelo FDA, porém a droga ainda não é comercializada no Brasil.

Dor e Cefaleia

Dor é um sintoma pouco explorado e compreendido na EM. Apesar disso, estimativas da presença de dor entre os pacientes com EM varia de 28 a 90%. Ela pode ser aguda ou crônica; aguda, relacionado ao processo inflamatório agudo (surto) e crônica, aos mecanismos de deafferentação que leva à desinibição das vias de dor central, levando à hiperexcitabilidade no local da lesão. Também podem ser secundárias a espasticidade, postura inadequada, problemas de marcha e outras neuralgias (p. ex., neuralgia do trigêmeo).

Dor é relacionada com pior qualidade de vida, maior hospitalização, desempenho no trabalho e interferência nas atividades de vida diária, sono e aspectos psicossociais.

Surpreendentemente, o sintoma de dor não é relacionado à duração e gravidade da doença e à alteração dos sistemas funcionais com relação aos pacientes sem dor, porém bem diferente que os controles.

Bruce e colaboradores (2007) relacionaram que a presença de dor e alteração da memória afetiva prediz sintomas depressivos; o contrário também é verdadeiro, pacientes com depressão são mais susceptíveis de terem dor (O'Connor *et al.*, 2008).

Poucos estudos verificaram a interferência do tratamento com drogas modificadoras na dor. O'Connor e colaboradores, 2008, referem um trabalho que mostrou melhora da dor em 50% dos pacientes, porém a maioria dos trabalhos referidos mostram aumento da dor, principalmente cefaleia), com a introdução do medicamento. Entre os respondedores do NARCOMS não houve associação de

piora da dor com a introdução dos imunomoduladores.

Tentativas de classificação e sistematização de avaliação da dor em pacientes de esclerose múltipla têm sido realizadas. A [Tabela 62-2](#) resume as principais formas de dor do paciente com EM.

Tabela 62.2

Principais formas de dor do paciente com EM

Tipo de dor	Exemplo
Dor neuropática central contínua	Disestesia
Dor neuropática central intermitente	Sinal de Lhermitte, neuralgia do trigêmeo
Dor musculoesquelética	Espasmo tônico doloroso, dor nas costas, espasmos musculares
Dores mistas (neuropática e não neuropática)	Cefaleia

Como podemos verificar por esta classificação, o tratamento também é variado, dependendo do tipo, natureza e associações de comorbidades associadas.

Há poucos estudos classe I para avaliar a eficácia dos tratamentos na dor. Estudos mostram que a aplicação de toxina botulínica, baclofeno intratecal e, em menor magnitude, drogas orais no combate da espasticidade (baclofeno, dantrolene, diazepam, tiazinidine) melhoram a espasticidade com ganho funcional, porém seus efeitos na dor não têm sido sistematicamente relatados.

Gabapentina, pregabalina, lamotrigina e antidepressivos tricíclicos são recomendados para controle da dor neuropática central contínua. Outros agentes que já provaram sua eficácia na dor neuropática periférica, tais como os antidepressivos seletivos da recaptação da serotonina e norepinefrina (duoloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina), opioides (tramadol) e outros analgésicos, têm também indicação na EM.

A carbamazepina é considerada como medicação de primeira linha do tratamento da neuralgia do trigêmeo, e é a medicação de escolha nos pacientes com EM. A descompressão vascular, tratamento também disponível, é muito mais efetiva em pacientes que não possuem EM e não deveria ser indicada nestes casos.

Espasticidade

Espasticidade é vista em 60% dos pacientes com EM. Os mecanismos relacionados a ela decorrem da lesão do trato corticoespinal e da falta de modulação das aferências sensoriais e neurônios locais espinhais.

Quando não bem tratada leva a dor, contraturas, menor mobilização dos membros e dificuldades da marcha e até mesmo nos cuidados de higiene.

É preciso determinar inicialmente se a espasticidade é localizada ou generalizada. Se for uma espasticidade localizada, manobras de fisioterapia para alongar o músculo afetado e o uso de toxina botulínica são as medidas mais recomendadas. Se for generalizada, medicamentos orais no início e medicações intratecais são o tratamento de escolha. Infelizmente, aqui no Brasil o tratamento com infusão intratecal de baclofeno tem custo muito alto e proibitivo para a maioria dos pacientes.

Deve-se levar em conta se o paciente usa a espasticidade para se colocar de pé, e o tratamento seria, neste caso, inapropriado, a não ser que outras condições, como dor e clônus com contraturas, sejam muito mais limitantes.

Os efeitos colaterais dos medicamentos também devem ser pesados na hora do tratamento. Muitos pacientes têm grave intolerância aos medicamentos, o que limita seu uso.

Medicamentos de primeira linha incluem baclofeno, diazepam, clonazepam e tizanidina com eficácias semelhantes. Porém, a tizanidina é a mais bem tolerada, e o diazepam o menos tolerado. Medicações

de segunda linha incluem dantrolene, gabapentina e tolperisona (não disponível no Brasil). Muitos ensaios clínicos têm verificado a eficácia dessas drogas. Esses estudos são positivos e negativos para todas as drogas citadas e os efeitos colaterais muito semelhantes incluem sedação, tontura, boca seca, aumento de enzimas hepáticas, hipotensão postural, alucinações e fraqueza.

Atualmente vários estudos estão sendo conduzidos quanto ao uso de canabíoides, porém não há ainda estudos conclusivos. Uma publicação de Collin e colaboradores mostrou que o uso de Sativex[®], um derivado dos canabíoides, mostrou eficácia maior que as drogas usuais e com maior tolerabilidade.

Ataxia

O tratamento da ataxia é um sintoma difícil de ser manuseado e a maioria dos ensaios clínicos é negativa. As drogas usadas são o propranolol, clonazepam, leviracetam, isoniazida (limitada por seus efeitos colaterais) e carbamazepina.

Outras drogas estão recentemente sendo testadas: ondasentrona, dolasentrona, canabíoides e glutetímida (nenhuma delas ainda são disponíveis para uso clínico). Cirurgias extereotáticas, talatomia e estimulação talâmica são opções de tratamento.

Distúrbios da deambulação

Estudos com as aminoperidinas (mais precisamente o Fampridine[®] R) estão sendo conduzidos. O teste de 25 passos é a ferramenta mais usada para verificar o desempenho dos pacientes, que são testados antes e após o uso da medicação. Os ensaios são positivos em 35% dos pacientes testados em relação ao tempo e incapacidade medida na escala de deambulação de 12 itens e 255 dos pacientes no desempenho da velocidade da deambulação (respondedores).

A identificação de respondedores é relativamente fácil e, se não houver contraindicações (histórico de crises epiléticas ou atividade epileptiforme no EEG) e o custo não for proibitivo, ela deveria ser usada até que futuros ensaios possam determinar com mais clareza o seu papel no tratamento dos distúrbios de deambulação.

OUTROS TRATAMENTOS

Tratamentos alternativos têm sido relatados em vários ensaios clínicos. Recente publicação (Leong *et al.*, 2009) cita um estudo realizado com 423 pacientes na Austrália. As dietas mais usadas foram: baixas gorduras saturadas, baixa ou nenhum açúcar e ausência de glúten. Os medicamentos mais usados incluem vitaminas, ácidos graxos essenciais e sais minerais, além de *Ginkgo biloba* e valeriana.

Em nossa população, o uso de tratamentos alternativos tem sido relatado, porém trabalhos mais bem controlados são necessários para determinar a real importância desses tratamentos alternativos e o custo deles.

REFERÊNCIAS

Achiron, A, Kishner, I, Dolev, M, Dulitzéy, M, Achiron, R. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum – related relapses in multiple sclerosis. *J Neural.* 2004; 251:1133–1137.

Alan, JT, Ahmed, TT, Ciccarelli, O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis:

current approaches and future directions. *Lancet Neurol.* 2010; 9:1182–1199.

Attal, N, Cruccu, G, Haanpa, M, Hansson, P, Jensen, TS, Nurmikko, T. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006; 13:1153–1169.

Broggi, G, Ferroli, P, Franzini, A, Nazzi, V, Farina, L, La Mantia, L, et al. Operative findings of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery.* 2004; 55:830–838.

Bruce, JM, Polen, D, Arnett, PA. Pain and affective memory biases interact to predict depressive symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2007; 13:58.

Créange, A, Debouverie, M, Jaillon-Riviere, V, Taithe, F, Liban, D, Moutereau, A, et al. Home administration of intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: the experience of French multiple sclerosis networks. *Multiple Sclerosis.* 2009; 15:1085.

Ehde, DM, Osborne, TL, Hanley, MA, Jensen, MP, Kraft, GH. The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2006; 12:629–638.

Fermo, S, Barone, R, Patti, F, Laisa, P, Cavallaro, TL, Nicoletti, A, Zappia, M. Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: a retrospective study. *Multiple Sclerosis.* 2010; 16:742–749.

Finnerup, NB, Otto, M, Jensen, TS, Sindrup, SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005; 118:289–305.

Fletcher, SG, Castro-Borrero, W, Remington, G, Treadaway, K, Lemack, G, Frohman, EM. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a multidisciplinary approach to evaluation and management. *Urology.* 6(2), 2009.

Goodman, AD, Cohen, JC, Cross, A, Vollmer, T, Rizzo, M, Cohen, R, et al. Fampridine – SR in Multiple Sclerosis: a randomized double – blind placebo – controlled, dose – ranging study. *Multiple Sclerosis.* 2007; 13:357–368.

Grasso, Mg, Clemenzi, A, Tonini, A, Pace, L, Casillo, P, Cuccaro, A, et al. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Multiple Sclerosis.* 2008; 14:506.

Hadjimichael, O, Kerns, RD, Rizzo, MA, Cutter, G, Vollmer, T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain.* 2007; 127:35–41.

Khan, F, Pallant, J. Chronic Pain in Multiple Sclerosis: Prevalence, Characteristics, and Impact on Quality of Life in an Australian Community Cohort. *The Journal of Pain.* 2007; 8(8):614–623.

Köpke, S, Kasper, J, Mühlhauser, I, Nübling, M, Heesen, C. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled Trial. *Mult Scler.* 2009; 15:96.

Leary, SM, Porter, B, Thompson, AJ. Multiple Sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad. Med J.* 2005; 81:302–308.

Leong, EM, Semple, SJ, Angley, M, Siebert, W, Petkov, J, McKinnon, RA. Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: What is being used in South Australia and why? *Complementary therapies in Medicine*. 2009; 17:216–223.

Linker, RA, Chan, A, Koziolok, M, Müller, GA, Paulus, W, Gold, R. Plasma Exchange Treatment for Steroid – Refractory Superimposed Relapses in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *J Neurol*. 2007.

Mahajan, ST, Patel, PB, Marrie, RA. Under Treatment of Overactive Bladder Symptoms in Patients With Multiple Sclerosis: An Ancillary Analysis of the NARCOMS Patients Registry. *The Journal of Urology*. 2010; 183:1432–1437.

Martinez-Cáceres, EM, Barrau, MA, Brieva, L, Espejo, C, Barbera, N, Mantalban, X. Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. *Clin Exp Immunol*. 2002; 127:165–171.

Myhr, KM, Mellgren, SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2009 Suppl. 189; 120:73–80.

Nicholas, RS, Friede, T, Hollis, S, Young, CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009. *International Journal of Urology*. 2009; 16:552–553.

O'Connor, AB, Herrmann, DN, Schiwd, SR, Markman, JD, Dworkin, RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008; 137:96–111.

Patzold, T, Schwengelbeck, M, Ossege, LM, Malin, JP, Sindern, E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2002; 105:164–168.

Perumal, JS, Caon, C, Hreha, S, Zabad, R, Tselis, A, Lisak, R, Khan, O. Oral prednisone taper following intravenous steroids to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2008; 15:677–680.

Sellebjerg, F, Barnes, D, Filippini, G, Midgard, R, Montalban, X, Rieckmann, P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology*. 2005; 12:939–945.

Tepavcevic, DK, Kostic, J, Basuroski, ID, Stojavljevic, N, Pekmezovic, T, Drulovic, J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14:1131

Thomas, PW, Thomas, S, Hillier, S, Galvin, K, Barker, R. Psychological interventions in Multiple Sclerosis (Review). *Cochrane Liber*. 2009.

Thomas, S, Thomas, PW, Nick, A, Slingsby, V, Galvin, K, Barkey, R, et al. Developmental and preliminary evaluation of cognitive behavioural approach to fatigue management in people with multiple sclerosis. *Patient Education and Counseling*. 2000; 78:240–249.

Tjon Eng Soe, SH, Kopsky, DJ, Jongen, PJH, Vet, HCW, Oei-Tan, CL. Multiple Sclerosis patients with

bladder dysfunction have decreased symptoms after electro-acupuncture. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15:1376.

Trebst, C., Reising, A., Kielstein, J. T., Hafer, C., Stangel, M. Plasma Exchange Therapy in Steroid – Unresponsive Relapses in Patients with multiple Sclerosis. *Blood Purif*. 2009; 28:108–115.

Vucic, S, Burke, D, Kbernan, MC. Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms and management. *Clinical Neurophysiology*. 2010; 121:109–117.

Vulkusic, S, Ionesco, L, El-Etr, M, Schumacher, M, Baulieu, EE, Cornu, C, Confraveux, C, for the POSPATUS study group. The Prevention of Post- Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POSPARTMUM) trial? Rationale, objectives and state of advancement. *Journal of Neurological Science*. 2009; 295:114–118.

Ziemssen, T. Multiple Sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *Journal of Neurological Sciences*. 2007; 277:537–541.

CAPÍTULO 63

Tratamento da Esclerose Múltipla com Drogas Modificadoras de Doença – Interferonas, Acetato de Glatiramer, Mitoxantrone, Natalizumabe e Drogas em Fase III

Maria Lúcia Brito Ferreira

Até que se admitisse que a esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, de etiologia desconhecida, que envolve suscetibilidade genética e fatores ambientais, e que a exposição de um indivíduo aos fatores desencadeantes da doença podia levar à ativação de células T e B, reativas para proteínas virais homólogas à proteína da mielina do sistema nervoso central (SNC), portanto capazes de promover desmielinização como também lesão axonal, quando ocorre quebra da barreira hematoencefálica, os tratamentos instituídos eram ineficazes. As decisões terapêuticas tinham por base o conhecimento disponível sobre a doença, de tal forma que, quando se enunciou uma teoria plausível para a patogênese da EM, foi possível iniciar pesquisas com experimentos terapêuticos. Para melhor aquilatar os esforços para o desenvolvimento da terapêutica medicamentosa da EM, é preciso compreender a evolução desse processo histórico.

HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA EM

Antes de a EM ter sido nomeada e reconhecida como doença, seu tratamento era inespecífico, e até a metade do século XIX incluía uma variedade de preparações herbais, além de eletroterapia, hidroterapia, dieta e exercícios. Charcot, mesmo tendo identificado a analogia entre os achados histopatológicos e clínicos que lhe permitiram denominar a doença como EM, expressava pessimismo, afirmando, em 1868: *“Ainda não chegou o tempo em que o tratamento para esses indivíduos poderá ser considerado com segurança”*. A baixa expectativa de Charcot pareceu ser explicada por Moxon, ao catalogar as tentativas de tratamento para EM, postas em prática até o final do século XIX, como exposto no [Quadro 63.1](#).

Quadro 63.1 Tratamentos para EM investigados por Moxon

Dieta de carne	Preparação com ferro	Arsênico
Sangria	Estricnina	<i>Nux vomica</i> (fruto da <i>Strychnus nux-vomica</i> L., da família <i>Loganiaceae</i> , rica em estricnina)
Resfriamento com esponjas	Quinino	Nitrato de prata
Estimulação galvânica	Beladona	Hioscinamida
Estimulação farádica	Atropina	Preparações com <i>Radix calumbae</i> (extraída da raiz da <i>Jateorhiza columba</i> MIERS, da família <i>Menispermaceae</i> , rica em furanolactona diterpenoide, com propriedades antitumorogênicas)
Vapores efervescentes	Iodeto de potássio	Alcaloides do ergot

(Adaptado de Murray – p. 57)

A cada nova hipótese patogênica para a EM, tentavam-se outros tratamentos, tão numerosos que, em 1930, Russel Brain publicou uma revisão, afirmando que a multiplicação das drogas era eloquente por sua ineficácia. Na década de 1940, esse problema persistia, tanto assim que foram vivenciados resultados desalentadores com o uso de antibióticos, por se admitir que a EM poderia ser uma doença infecciosa, portanto passível de cura tal como ocorrera com outras doenças tratadas com penicilina.

Outro aspecto a considerar foi a inexistência de padronização metodológica para estudos clínicos, o que dificultou sua comparação e a análise da fidedignidade dos dados até 1934, quando a Associação Americana de Neurologia a instituiu, por influência de Brickner.

Na década de 1950, a aplicação de critérios mais rigorosos de pesquisa associada à descoberta dos processos imunológicos envolvidos na EM, permitiu o desenvolvimento de estudos clínicos aleatorizados, empregando corticosteroides com sucesso. A comprovação de que essas drogas promoviam melhora do quadro clínico nos surtos, a qual foi atribuída à redução do processo inflamatório, serviu de evidência para a hipótese de que a EM tinha um componente inflamatório. Nos anos 1960, a quimioterapia com imunossuppressores mostrou-se eficaz nos casos de câncer e despertou o interesse para seu uso na EM e em outras doenças autoimunes. Dentre eles estão azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexato. Apesar do relato de alguns resultados promissores, os efeitos colaterais dessas drogas eram tão intensos que não se justificava seu uso para doenças crônicas.

Com a evolução farmacológica, nessa mesma linha de raciocínio, houve o desenvolvimento de outros imunossuppressores, assim como de imunomoduladores, destinados ao tratamento da EM, cujas pesquisas passaram a obedecer às diretrizes de um painel internacional de neurologistas, publicadas em 1979 (Brown JR *et al.*, 1979).

Entre os imunomoduladores testados entre 1995 e 1998, estiveram a interferona- β 1b, o acetato de glatiramer e as interferonas- β 1a, indicados para o tratamento da forma surto/remissão (EMSR). Os resultados promissores, representados pela redução da taxa de surtos e da progressão da incapacidade, permitiram admitir essas drogas como a primeira terapia comprovadamente eficaz para alterar a história natural da EM.

A eficácia do tratamento para a EMSR estimulou os pesquisadores a investigar terapêuticas para as formas severas. Assim, em 1998, a interferona- β 1b teve sua indicação ampliada para o tratamento da forma secundária progressiva. Concomitantemente, dentre os imunossuppressores, o mitoxantrone teve sua aprovação para uso, em 2000, pela Federal Drugs Administration (FDA), restrita a pacientes com

as formas severas, incluindo as secundárias progressivas, progressivas com surtos e aquelas com piora da forma surto/remissão.

Apesar do sucesso obtido com as terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras, os estudos com seguimento dos pacientes tratados demonstraram ineficácia em alguns casos, além de efeitos colaterais como sintomas *flu-like*, reações no local de injeção, depressão, alterações das enzimas hepáticas, e, portanto, a necessidade de outras opções terapêuticas. Deve-se ressaltar que as pesquisas farmacológicas, por si só, foram fornecer novas bases para o entendimento da etiologia e da imunopatogênese da EM.

O desenvolvimento de técnicas de purificação de anticorpos possibilitou a síntese de anticorpos monoclonais, que representam uma nova classe de medicações para o tratamento da EM. Entre essas drogas está o natalizumabe, cujo uso foi aprovado, em 2002, e reaprovaado em 2008, pela FDA para os casos com resposta inadequada aos imunomoduladores ou com formas severas e de rápida evolução.

Outras opções terapêuticas têm sido empregadas em ensaios clínicos e estão em fase III, dentre as quais citam-se: daclizumabe, alemtuzumabe e rituximabe, na classe farmacológica de anticorpos monoclonais, além de cladribina, teriflunomida, fingolimode, laquinimode e dimetilfumarato como terapêuticas para administração oral, desenvolvidas também para oferecer maior conforto aos pacientes.

Os estudos sobre o tratamento da EM não apenas promoveram avanços importantes no entendimento da fisiopatogênese da doença, que ensejou o desenvolvimento de novas drogas, como também permitiram a determinação de parâmetros para avaliação da eficácia do tratamento. Assim, o sucesso do tratamento da EM é avaliado por parâmetros primários e secundários. Os parâmetros primários englobam número, gravidade e intervalos de tempo para a ocorrência de novo surto após a instituição do tratamento e entre os surtos. Entre os parâmetros secundários, são considerados a evolução das lesões à imagem por ressonância magnética do cérebro, número e volume das lesões, assim como a progressão da incapacidade avaliada pela escala de incapacidade expandida de Kurtzke (EDSS).

Para qualquer das opções terapêuticas, é mister considerar os fatores norteadores da decisão terapêutica, os quais incluem características da droga, do médico prescritor e do paciente. Como a prescrição médica implica uma vasta gama de conhecimentos, devem ser considerados a experiência do médico com a droga, a resposta terapêutica observada e, por conseguinte, a possibilidade de monitoramento do doente. Quanto à droga, deve ser considerado o corpo de evidências referentes a mecanismo de ação, segurança, tolerabilidade e efeitos relacionados à gravidez. Do ponto de vista do paciente, para que a decisão terapêutica se consubstancie na adesão ao tratamento, é necessário considerar o custo da droga ou a possibilidade de seu acesso pela inscrição em programas específicos de medicações especiais, assim como uma conversa franca com o doente sobre o tratamento, o que inclui a ponderação de riscos e benefícios ([Figura 63.1](#)). Após essas considerações de fundamental importância, cabe expor as possibilidades terapêuticas, discriminando em cada uma os aspectos que envolvem a decisão terapêutica.



FIGURA 63.1 Aspectos relevantes a serem considerados na decisão terapêutica para adesão do paciente ao tratamento. (Adaptada de 25th Congress ofECTRIMS. Düsseldorf, Germany. 2009. Medical Frontiers International. Existing and emerging MS therapies: weighing the risks and benefits.)

INTERFERONAS

As interferonas foram a primeira classe de drogas para o tratamento da EMSR, cuja aprovação para uso humano ocorreu em 1993. O objetivo do tratamento era a redução da frequência de surtos e, por conseguinte, do processo inflamatório pelo aumento do intervalo entre os surtos.

As interferonas atuam por três mecanismos complementares. Exercem ação sobre o sistema imune periférico, dependente da interação com receptores de membrana, inibindo a expressão das moléculas do MHC classe II nas células apresentadoras de antígeno. Essa inibição bloqueia a ativação de linfócitos T da linhagem Th1, favorecendo a linhagem Th2 e, conseqüentemente, promove o bloqueio da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Ao mesmo tempo, ocorre inibição da migração linfocitária para os gânglios e da expressão da VLA-4 no linfócito T e a redução da síntese de metaloproteinases, o que inibe a migração linfocitária para o SNC, protegendo a barreira hematoencefálica. Um segundo mecanismo de ação envolve a alteração do mecanismo de transcrição gênica para a síntese de receptores de interferonas, como neopterina, proteína A de resistência a mixovírus, β 2-microglobulina e 2' – 5'-oligoadenilato-sintetase, considerados potenciais marcadores de resposta biológica ao tratamento. O terceiro mecanismo promove a neuroproteção pelo aumento da sobrevivência de células ganglionares retinianas, assim como pelo estímulo à secreção de fatores de crescimento neuronal pelas células endoteliais.

Duas formulações foram desenvolvidas. A β -interferona 1b (β -IFN-1b) foi sintetizada por clonagem de bactérias *E. coli* em fibroblastos humanos, originando moléculas não glicosiladas mutadas por

deleção do N-terminal da metionina e substituição da serina por cisteína na posição 17. A β -interferona 1a (β -IFN-1a) foi o produto da síntese de moléculas glicosiladas, idênticas à interferona humana, em células de ovário de *hamsters* chinesas, o que conferiu maior potência antiviral, exigindo menor dose eficaz.

Os estudos de fases I e II com a β -IFN-1b, a primeira droga empregada para tratamento da EMSR, demonstraram a eficácia e a tolerabilidade e abriram o caminho para novas pesquisas avaliando segurança de uso e dose ideal. Os estudos de fase III com as interferonas tiveram como objetivo a comparação de doses distintas da β -IFN, das duas formulações da interferona e da β -IFN-1b ao acetato de glatiramer, que havia sido introduzido para o tratamento, conforme se observa no [Quadro 63.2](#).

Quadro 63.2 Estudos clínicos de fase III para investigação de eficácia das interferonas

Estudo clínico	Drogas	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados clínicos	Resultados à IRM
1998 – PRISMS-2 (seguimento por dois anos)	β -IFN – 1a 22 mg SC × β -IFN – 1a 44 mg SC	Caso-controle com placebo, envolvendo 560 pacientes	Avaliar efeitos clínicos e de imagem por ressonância magnética para a forma surto/remissão	Comprovação da redução da taxa de surtos clínicos, com maior tempo para o primeiro surto e maior percentual de pacientes livres de surtos. Houve redução na gravidade de surtos e hospitalizações menos frequentes. Foi identificado maior tempo para progressão da EDSS	Redução das medianas do número e do volume de lesões
2000 – PRISMS-4 (seguimento por dois anos)	β -IFN – 1a 22 mg SC × β -IFN – 1a 44 mg SC	Coorte com comparação de grupos com EMSR, envolvendo 334 pacientes	Eficácia do tratamento em longo prazo e comparação de tratamento precoce e tardio	Ambas as doses se mostraram clinicamente eficazes, mas com a β -IFN – 1a 44 mg SC houve menor taxa de surtos e maior intervalo entre os surtos	Pacientes em uso da β -IFN – 1a 44 mg SC apresentaram menor número de lesões
2002 – EVIDENCE (seguimento por 80 semanas)	β -IFN – 1a 30 mg IM × β -IFN – 1a 44 mg SC	Coorte com comparação de grupos com EMSR, envolvendo 677 pacientes	Eficácia de dois esquemas de tratamento	Pacientes em uso da β -IFN – 1a 44 mg SC apresentaram redução da taxa de surtos, maior tempo para o primeiro surto, menor taxa média de surtos, apesar de maior taxa de complicação no local de injeção	Pacientes em uso da β -IFN – 1a 44 mg SC apresentaram menor número de lesões
2002 – INCOMIN (seguimento por dois anos)	β -IFN – 1b 250 mg SC × β -IFN – 1a 30 mg IM	Coorte com comparação de grupos com EMSR, envolvendo 188 pacientes	Eficácia de dois esquemas de tratamento	Com a β -IFN – 1b 250 mg SC houve menor taxa de surtos	Pacientes em uso da β -IFN – 1b 250 mg SC apresentaram menor número de lesões
2003 – BEYOND (seguimento por dois anos)	β -IFN – 1b 250 mg SC e β -IFN – 1b 500 mg SC × Acetato de glatiramer 20 mg SC	Coorte com comparação de grupos com EMSR, envolvendo 2.244 pacientes	Eficácia, segurança e tolerabilidade das drogas	As drogas se assemelharam na redução da taxa de surtos, maior tempo para o primeiro surto e menor taxa média de surtos	Pacientes em uso da β -IFN-1b mostravam maior redução do número e volume de lesões no T1

β -IFN: beta interferona; SC: subcutânea; IM: intramuscular; EMSR: esclerose múltipla forma clínica surto/remissão; IRM: imagem por ressonância magnética.

A partir do estudo PRISMS-2, a comprovação da eficácia clínica e radiológica de ambas as doses da β -INF-1a passou a dar esperança de tratamento a pacientes para quem não havia, até então, qualquer opção de melhora. O estudo foi estendido por mais dois anos, recebendo a denominação de PRISMS-4, para avaliação dos resultados em longo prazo, do que derivou a constatação de que a dose maior oferecia mais benefícios, sendo preconizada como dose ideal. O estudo EVIDENCE, comparando doses e locais de aplicação da β -INF-1a, confirmou que a dose ideal dessa interferona era 44 μ g, aplicados por via subcutânea três vezes por semana.

Embora não tivessem enunciado como objetivo principal, os estudos EVIDENCE, comparando β -IFN-1a 30 μ g IM à β -IFN-1a 44 μ g SC, e o INCOMIN, comparando β -IFN-1b 250 μ g SC à β -IFN-1a 30 μ g IM, buscavam também maior conforto para o paciente com o emprego da via de administração intramuscular e menor frequência de uso. Tal como o EVIDENCE, o estudo INCOMIN comprovou que

maior eficácia clínica e radiológica foi obtida com a dose maior, estimulando o uso também para pacientes com a forma clínica secundária progressiva.

Na busca por maior eficácia, foi desenvolvido o estudo BEYOND, comparando duas doses de β -IFN-1b ao acetato de glatiramer. Apesar de as drogas terem mostrado resultados clínicos semelhantes, a constatação de que o tratamento em longo prazo com β -IFN-1b promovia redução do número e do volume das lesões, reforçou a importância dessa droga.

A identificação da síndrome clínica isolada (SCI) como componente do espectro da evolução para esclerose múltipla deu especial destaque para a importância da instituição precoce do tratamento, aumentando os benefícios para o paciente, especialmente em longo prazo, conforme comprovação nos estudos de fase III desenvolvidos entre 2000 e 2007, resumidos no **Quadro 63.3**, independentemente do desenho do estudo e das drogas investigadas. Quanto às lesões encefálicas, a precocidade do tratamento traz como benefícios a redução do número e volume das lesões, incluindo as gadolínio-positivas, o que indica melhor controle do processo inflamatório.

Quadro 63.3 Estudos clínicos fase III desenvolvidos para investigação do tratamento na conversão de SCI a EM

Estudo clínico	Drogas	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados clínicos	IRM
2000 – CHAMPS (seguimento de três anos)	β -IFN-1a 30 mg IM 1 vez/s	Caso-controle (placebo) com 383 pacientes	Eficácia sobre a taxa de conversão de SCI a EMCD	β -IFN-1a 30 mg IM Redução da taxa de conversão	β -IFN-1a 30 mg IM Redução do volume das lesões e das Gd ⁺
2006 – CHAMPIONS (seguimento de cinco anos)	β -IFN-1a 30 mg IM 1 vez/s	Cooorte com comparação de grupos (tratamento precoce $\times$ tardio) com 203 pacientes	Comparar os efeitos do tratamento precoce ao tratamento tardio	Tratamento precoce promove menor taxa de conversão a EMCD, sem impacto sobre a EDSS	Sem impacto sobre essas variáveis
2001 – ETOMS (seguimento de dois anos)	β -IFN-1a 22 mg SC 1 vez/s	Caso-controle (placebo) com 309 pacientes	Eficácia e segurança na conversão de SCI a EMCD	Redução de risco de conversão	Redução do número de lesões em T2
2002 – QUASIMS (seguimento por mais de dois anos)	β -IFN-1a 30 mg IM β -IFN-1a 22 mg SC β -IFN-1a 44 mg SC β -IFN-1b 250 mg SC	Cooorte retrospectiva, controlada, com comparação de grupos (terapia inicial $\times$ terapia subsequente) com 4.754 pacientes	Comparação de eficácia e tolerabilidade de preparações de β -IFN	As preparações são similares <i>A substituição de preparações e doses não traz benefício, mas sim o início precoce</i>	As preparações são similares
2006 – BENEFIT (seguimento de dois anos)	β -IFN-1b 250 mg SC	Caso-controle (placebo) com 468 pacientes	Eficácia, segurança, tolerabilidade e conversão de SCI a EMCD	Redução no risco de conversão a EMCD (50% Poser e 46% McDonald)	Redução do número de lesões e das Gd ⁺
2007 – BENEFIT (seguimento de três anos)	β -IFN-1b 250 mg SC	Cooorte com comparação de grupos (tratamento precoce $\times$ tardio) com 418 pacientes	Tempo de conversão de SCI a EMCD e progressão da incapacidade pela EDSS	Redução de 41% no risco de conversão	

β -IFN: beta interferona; SC: subcutânea; IM: intramuscular; SCI: síndrome clínica isolada; EMCD: esclerose múltipla clinicamente definida; IRM: imagem por ressonância magnética; Gd⁺: lesões gadolínio positivas.

Mais recentemente observou-se o despertar do interesse para uma avaliação mais holística do paciente. Nesse contexto, passaram a ser investigadas as perdas cognitivas e os aspectos de qualidade de vida, como no estudo REFLEX, iniciado em 2006 e com seguimento por dois anos, cujos resultados

ainda não foram divulgados.

ACETATO DE GLATIRAMER

O acetato de glatiramer, uma mistura de polipeptídeos sintéticos contendo os aminoácidos ácido glutâmico, lisina, alanina e tirosina (G-L-A-T) numa proporção molar de 1,5:3,6:4,6:1,0, dispostos em ordem aleatória em cadeias peptídicas que variam de 40 a 1.000 resíduos, foi sintetizado em laboratório na tentativa de obtenção de uma mistura de aminoácidos que mantivesse as proporções molares com que está presente na proteína básica mielina, sintetizada pelos oligodendrócitos. Pelo fato de a mielina atuar como autoantígeno na esclerose múltipla, as pesquisas buscavam induzir encefalite autoimune experimental em roedores, para criar um modelo da esclerose múltipla. No entanto, ao contrário da hipótese inicial, o acetato de glatiramer induziu proteção neuronal, do que derivou sua avaliação em humanos com esclerose múltipla, para redução da frequência de surtos.

O primeiro estudo clínico duplo cego, aleatorizado, placebo-controlado, realizado em 1986, envolvendo pacientes com a forma surto/remissão mostrou que, no grupo placebo, a frequência de surtos se igualou a 2,7/paciente/ano, não aumentou em 26% dos pacientes, e houve piora média da EDSS de 1,2 pontos, ao passo que, no grupo caso, a frequência foi de 0,6/paciente/ano, não aumentou em 56% dos pacientes e houve redução da EDSS de 0,5 (Quadro 63.4).

Quadro 63.4 Estudos clínicos de fase III para investigação de eficácia do acetato de glatiramer

Estudo clínico	Drogas	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados clínicos	Resultados à IRM
1991 – US Glatiramer Acetate Trial	Acetato de glatiramer 20 mg SC	Caso-controle placebo controlado (por três anos) Coorte aberta com seguimento por mais 12 anos dos usuários, 4,8 anos para as descontinuações, e 8,6 anos para placebos	Eficácia, segurança e tolerabilidade das drogas no uso em longo prazo. Evolução da EM em pacientes que descontinuaram o uso da droga e os motivos dessa decisão	A droga parece promover redução da taxa de surtos, redução da incapacidade e da transição para a forma clínica secundária progressiva	—
2003 – BEYOND (seguimento por dois anos)	β-IFN – 1b 250 mg SC e β-IFN – 1b 500 mg SC × Acetato de glatiramer 20 mg SC	Coorte com comparação de grupos com EMSR, envolvendo 2.244 pacientes	Eficácia, segurança e tolerabilidade das drogas	As drogas se assemelharam na redução da taxa de surtos, maior tempo para o 1º surto e menor taxa média de surtos	Pacientes em uso de β-IFN-1b mostravam maior redução do número e volume de lesões no T1
2003 – BECOME (seguimento por dois anos)	β-IFN – 1b 250 mg SC × Acetato de glatiramer 20 mg SC	Coorte com comparação de grupos com EMSR ou SCI, envolvendo 75 pacientes	Eficácia, segurança e tolerabilidade das drogas	As drogas se assemelharam na redução da taxa de surtos	As drogas não diferiram quanto ao número e volume das lesões ativas
2004 – REGARD (seguimento por dois anos)	β-IFN – 1a 44 mg SC × Acetato de glatiramer 20 mg SC	Coorte com comparação de grupos com EMSR, envolvendo 764 pacientes	Eficácia, segurança e tolerabilidade das drogas	As drogas se assemelharam na redução da taxa de surtos, maior tempo para o 1º surto e menor taxa média de surtos	As drogas não diferiram quanto ao número de lesões e volume das lesões ativas em T2. Pacientes em uso de β-IFN-1a mostravam menos lesões Gd+ Pacientes em uso de AG tiveram menor atrofia cerebral
2004 – PRECISE (seguimento de dois anos)	Acetato de glatiramer 20 mg SC	Estudo clínico, duplo cego, aleatorizado, placebo-controlado	Avaliação do tempo para conversão de SCI a EM clinicamente definida	O acetato de glatiramer retardou a progressão de SCI a EM clinicamente definida, especialmente em mulheres jovens, com uma ou mais lesões GdE	A droga promoveu redução do número de novas lesões, ao longo do tempo, também nos pacientes que não converteram para EM

β-IFN: beta interferona; SC: subcutânea; IM: intramuscular; EMSR: esclerose múltipla forma clínica surto/remissão; IRM: imagem por ressonância magnética.

Embora durante muitos anos não se tenha obtido êxito na explicação do mecanismo de ação do

acetato de glatiramer, foi a comprovação de que esse polipeptídeo podia se ligar indistintamente, porém com alta afinidade, a proteínas do complexo maior de histocompatibilidade classe II na superfície de células apresentadoras de antígeno, que se iniciou essa elucidação. A ligação do acetato de glatiramer a células apresentadoras de antígeno faz com que as de classe I sejam reconhecidas por linfócitos T CD8⁺ e as de classe II o sejam por linfócitos T CD4⁺, ambos acetato de glatiramer-específicos. A linhagem T CD8⁺, que habitualmente está deprimida na esclerose múltipla, é estimulada pela droga, o que contribui para a regulação da população de linfócitos T CD4⁺. Os linfócitos T CD4⁺ acetato de glatiramer-específicos proliferam predominantemente como linhagem Th2 e, após atravessarem a barreira hematoencefálica, liberam citocinas anti-inflamatórias, capazes de atenuar a inflamação neuronal por supressão circunstancial. Além disso, a droga atua no sistema imunológico inato, provocando menor síntese de fator de necrose tumoral alfa e maior liberação de antagonistas de receptores de interleucina-1 por monócitos, como efeito secundário da ligação do acetato de glatiramer às proteínas do complexo maior de histocompatibilidade classe II. Essas ações reduzem o desencadeamento fisiológico da cascata inflamatória no SNC.

Outra ação do acetato de glatiramer, também decorrente de sua ligação às proteínas do complexo maior de histocompatibilidade, é a síntese de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) pelos linfócitos T específicos que atuam como neuroprotetores e anti-inflamatórios e desencadeiam reparo de neurônios e astrócitos nas lesões de esclerose múltipla. O processo de reparo neuronal não se deve apenas aos fenômenos anti-inflamatórios, mas sim ao recrutamento e à diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos nas lesões, as quais maturam sob a ação do BDNF e de fator de crescimento tumoral beta (TGF- β), liberados pelos linfócitos Th2 específicos.

Apesar das evidências de que o acetato de glatiramer poderia trazer benefícios a pacientes com EM, era necessária a comprovação a partir de estudos clínicos em fase III, os quais tiveram início no período de 1991 a 2004 e estão resumidos no Quadro 63.5. O *US Glatiramer Acetate Trial* caracterizou-se por ser o estudo de maior duração, buscando demonstrar os efeitos da droga em pacientes com EMSR. O estudo BEYOND (*Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcome of a New Dose in Multiple Sclerosis*) comparou o acetato de glatiramer às interferonas β -IFN – 1b 250 μ g SC e β -IFN – 1b 500 μ g SC, com o objetivo de avaliação comparativa tomando como parâmetros número e volume das lesões à imagem por ressonância magnética. O estudo BECOME (*Betaseron VS. Copaxone in Multiple Sclerosis with triple dose gadolinium and 3 Tesla MRI endpoints*) diferenciou-se dos demais pela inclusão de pacientes com SCI e pelo emprego de IRM de maior definição, levando às mesmas conclusões auferidas pelo estudo BEYOND. O estudo REGARD (*Rebif VS. Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease*) empregou interferona β 1a 44 μ g SC e voltou-se para melhor compreensão dos aspectos intervenientes na adesão do paciente ao tratamento em função dos efeitos adversos no sítio de aplicação da droga, enriquecendo os conhecimentos ao identificar menor atrofia cerebral em pacientes submetidos ao acetato de glatiramer, quando comparado àqueles tratados com interferona.

Devido à identificação de que a SCI pode evoluir a EM, foi desenvolvido o estudo PRECISE (*Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis in Subjects Presenting with a Clinically Isolated Syndrome*), cujos resultados fizeram com que a FDA aprovasse seu uso para o tratamento de pacientes com SCI.

Em verdade, o primeiro estudo de eficácia, segurança e tolerabilidade do acetato de glatiramer para tratamento de pacientes com EM teve início em 1978, antes mesmo da aprovação pela FDA. Foi uma coorte com seguimento por mais de 22 anos, incluindo 46 pacientes com EMSR muito ativa, para os quais o ingresso na pesquisa foi livre e considerado passivo, dada a inexistência de outra droga com possibilidade de modificar a doença. Os resultados foram promissores por terem comprovado redução da taxa de surtos e da progressão da EDSS, associadas à baixa taxa de efeitos adversos.

Apesar da restrição metodológica relativa ao pequeno número de pacientes, este estudo foi o piloto em que a FDA se baseou para a liberação da droga.

O tratamento com interferonas e acetato de glatiramer trazia consigo uma grande esperança para os doentes e os médicos, a qual foi se dissipando por constatar que, em longo prazo, sua eficácia era menor do que a expectativa inicial, o que motivou também a busca por novas opções terapêuticas. Mesmo assim, esses tratamentos permitiram melhor conhecimento sobre os mecanismos patológicos, o desenvolvimento de novas estratégias de maximização da eficácia terapêutica e a comprovação de que o tratamento deve ser instituído mais precocemente. Por isso, ainda hoje, devem ser consideradas como drogas de primeira linha.

Quadro 63.5 Consequências terapêuticas e efeitos colaterais ocasionados direta ou indiretamente pelo natalizumabe

Efeitos diretos	Efeitos indiretos	Consequências terapêuticas e efeitos colaterais
Inibição da migração linfocitária para o SNC	Estabilização da barreira hematoencefálica	Redução da lesão ao SNC
Inibição da produção de células apresentadoras de antígeno no SNC	Redução da resposta imunológica ao estímulo antigênico intraparenquimatoso	Eficácia prolongada com redução da proteção imunológica do SNC
Mobilização dos linfócitos B não ativados e de precursores mieloides (CD34+) da medula óssea		Atua como fator para leucoencefalopatia multifocal progressiva

(Adaptado de Bielekova B.)

MITOXANTRONE

O mitoxantrone é uma antracenediona, derivada das antraciclinas doxirrubicina e daunorrubicina, com ação antineoplásica com atividade sobre células proliferativas e não proliferativas, capaz de inibir tanto a replicação quanto a transcrição do DNA, essenciais respectivamente para a reprodução celular e para a síntese proteica. Além disso, o mitoxantrone inibe a atividade da topoisomerase II, interferindo sobre o mecanismo de reparo do DNA. Essas características fizeram com que fosse indicado para o tratamento da leucemia aguda não linfocítica desde 1987, e, subsequentemente, para o câncer da mama, do fígado ou da próstata, quando refratários aos tratamentos padrão.

O primeiro relato da atividade imunossupressora dessa droga foi feito por estudo experimental em roedores com encefalomielite alérgica aguda, no qual se comprovou que a administração da droga retardava a evolução dos surtos, embora não inibisse completamente a expressão da sintomatologia da doença. Essa foi a evidência por meio da qual a FDA aprovou, em 2000, a administração do mitoxantrone para tratamento da EM, com os objetivos de reduzir a incapacidade e a frequência de surtos.

Diversos mecanismos de ação do mitoxantrone na EM têm sido sugeridos, os quais diferenciam esta droga das interferonas, porque apenas ele atua concomitantemente em diferentes tipos de células relacionadas ao sistema imunológico. Dentre esses mecanismos estão: a) inibição da proliferação de linfócitos T e B e macrófagos; b) comprometimento da função dos linfócitos T supressores e T *helper*, como reflexo da inibição dos macrófagos; c) em concentrações baixas e muito baixas, indução da

apoptose de linfócitos B, com consequente redução da síntese de anticorpos e das células apresentadoras de antígenos; d) em altas concentrações, promoção da lise de células mononucleares do sangue periférico, como parte do mecanismo bimodal de ação; e) desregulação do processo de apresentação de antígenos; f) decréscimo da síntese de citocinas pró-inflamatórias, como interferona- γ , fator de necrose tumoral α , interleucinas 2, 10 e 2R- β 1; g) inibição da degradação da mielina mediada por macrófagos.

Os protocolos de administração do mitoxantrone recomendam sua indicação a pacientes com as formas secundária progressiva, primária progressiva com surtos e surto/remissão quando ocorre falha das drogas de primeira linha.

Há diversos esquemas terapêuticos para administração do mitoxantrone não sendo possível estabelecer o mais adequado. O protocolo de Edan e colaboradores orienta que se administrem 20 mg, mensalmente, por seis meses, associados a 1.000 mg de metilprednisolona a cada infusão. O protocolo de Hartung e colaboradores estabelece pulsos de 12 mg/m², por via venosa, a cada três meses por dois anos. O protocolo de Martinelli e colaboradores recomenda a administração de 12 mg/m² a cada três meses com uma média de 8 a 12 infusões, por dois a três anos, ou uma infusão mensal, de 8 a 12 mg/m² ou de 20 mg, por seis meses (com ou sem 1.000 mg de metilprednisolona concomitante), seguida da infusão a cada três meses.

Em todos os protocolos há um alerta de que a dose máxima na vida é de 140 mg/m², devido aos efeitos adversos da droga, que incluem cardiotoxicidade, mielossupressão, aumento de risco de desenvolvimento de leucemia, de câncer da mama e de infertilidade. Este alerta se deve também ao fato de o mitoxantrone se difundir rapidamente a todos os tecidos, ter taxa de eliminação relativamente baixa com uma vida média variando entre 25 a 215 horas e persistir nos tecidos por mais de nove meses. A cardiotoxicidade, o principal efeito adverso da droga, consiste na redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e na insuficiência cardíaca congestiva irreversível e tem sido relacionada ao tempo de infusão, a qual deve ser lenta, em no mínimo 30 minutos.

As recomendações relacionadas à cardiotoxicidade do mitoxantrone devem ser ressaltadas, já que estudo retrospectivo, analítico (*RETRO Study*), envolvendo 548 pacientes com EM submetidos a 1.827 infusões, entre 2000 e 2006, demonstrou baixa aderência dos médicos à monitorização dos efeitos adversos da droga e mesmo à obediência da dose máxima cumulativa.

Os efeitos adversos menores do mitoxantrone, mais pronunciados nos pacientes com EM do que naqueles com leucemia, incluem icterícia ou hepatite, náusea ou vômitos, estomatite ou mucosite, diarreia, alopecia e fadiga, a qual pode persistir por 2 a 3 dias após infusão.

NATALIZUMABE

Com o detalhamento dos conhecimentos sobre a imunologia das inflamações, foi possível compreender o processo de migração dos linfócitos através da barreira hematoencefálica na EM, com o qual é iniciada a agressão neuronal. Esse processo ocorre em quatro etapas interdependentes, definidas em ordem cronológica e espacial. A primeira consiste no recrutamento de linfócitos do sangue periférico para as áreas de inflamação desencadeada pela lentificação do fluxo sanguíneo, o qual permite que os leucócitos identifiquem os ligantes endoteliais. A segunda etapa é a quimiotaxia específica dependente, da presença de integrinas ativadas na superfície dos linfócitos. Os linfócitos T e B jovens mais frequentemente apresentam integrinas ativadas, ao passo que essas células em estágio maduro necessitam de um estímulo específico para essa ativação. Na terceira etapa, as integrinas ativadas e as moléculas da superfície das células endoteliais rearranjam a cauda terminal molecular, como também se ligam a moléculas extracelulares, permitindo o aprisionamento leucocitário, o que cria condições propícias para que a quarta etapa ocorra, ou seja, os linfócitos atravessem o endotélio dos

vasos cerebrais e da medula espinal por diapedese e migrem para as áreas de inflamação no SNC.

Na esclerose múltipla, tem-se atribuído à integrina $\alpha_4\beta_1$ ativada, presente na superfície dos linfócitos, a função de reconhecer moléculas de adesão vascular-celular-1 (VCAM-1) existentes na superfície do endotélio e a elas se ligar, ensejando as condições para a diapedese. Mais recentemente, identificou-se que a integrina $\alpha_4\beta_1$ também atua na sobrevivência, na pré-ativação e ativação dos leucócitos no SNC devido à interação com ligantes como a fibronectina e a osteopontina.

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante, humanizado obtido a partir de células murínicas de mieloma, que se liga à subunidade α_4 das integrinas $\alpha_4\beta_1$ e $\alpha_4\beta_7$, impedindo sua ligação aos receptores endoteliais e, conseqüentemente, bloqueando três das quatro etapas do processo inflamatório na EM, que ocorrem fora do parênquima do SNC, além de modular as ligações das integrinas à fibronectina e à osteopontina intraparenquimatosas. No [Quadro 63.6](#) estão resumidos os efeitos diretos e indiretos do natalizumabe na esclerose múltipla, assim como as conseqüências terapêuticas.

Quadro 63.6 Estudos clínicos de fase III para investigação de eficácia do natalizumabe

Estudo clínico	Drogas	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados clínicos	Resultados à IRM
2001 – AFFIRM (seguimento mediano por dois anos)	Natalizumabe 300 mg, IV a cada quatro semanas × placebo	Caso-controle aleatorizado, placebo controlado, duplo cego	Eficácia, segurança e tolerabilidade da droga para pacientes com EMSR	Redução de 68% na taxa de surtos e de 42% do risco de progressão da incapacidade	Pacientes tratados comparados a placebo apresentaram redução de 83% do número médio de novas lesões ou de aumento de lesões hiperintensas no T2 e de 92% de lesões GdE
2002 – SENTINEL (seguimento por dois anos)	β -IFN – 1a 30 mg IM 1 dose semanal isolado ou associado a natalizumabe 300 mg, IV a cada quatro semanas	Caso-controle aleatorizado, placebo controlado, duplo cego	Eficácia, segurança e tolerabilidade da terapêutica com β -IFN – 1a comparada à terapia combinada, em pacientes sem controle adequado da EMSR	Os pacientes submetidos à terapia combinada tiveram redução de 55% na taxa de surtos e de 24% no risco de progressão da incapacidade	Pacientes em terapia combinada comparados ao uso de interferona apresentaram redução de 83% do número médio de novas lesões ou de aumento de lesões hiperintensas no T2 e de 89% de lesões GdE

β -IFN: beta interferona; IM: intramuscular; EMSR: esclerose múltipla forma clínica surto/remissão; IRM: imagem por ressonância magnética.

Dois estudos clínicos de fase III foram realizados envolvendo pacientes com EMSR, resumidos no [Quadro 63.7](#). O estudo AFFIRM (*Natalizumab Safety and Efficacy in RR-MS*) avaliou a eficácia e a segurança da droga como monoterapia, comparando 627 pacientes que recebiam 300 mg de natalizumabe intravenoso, a cada quatro semanas, a 315 submetidos a placebo, aleatorizados numa proporção de 2:1, por um período de 116 semanas. O estudo SENTINEL (*Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Avonex – IFN β -1a in patients with RR-MS*) avaliou a eficácia e a segurança do natalizumabe em pacientes que apresentavam descontrolo da EM em uso de interferona β -1a. Eles foram aleatorizados em dois grupos, acompanhados por dois anos: 589 pacientes associaram à interferona uma dose intravenosa de 300 mg de natalizumabe a cada quatro semanas e 582 mantiveram o uso exclusivo de interferona (denominado grupo placebo). Foram mantidos os mesmos critérios de avaliação do estudo AFFIRM e os resultados se assemelharam.

Quadro 63.7 Preparações de interferonas e acetato de glatiramer disponíveis no mercado para tratamento de esclerose múltipla

Produto	Via	Intervalo	Dose
IFN β 1b (glicosilação e síntese por <i>E. coli</i>)	subcutânea	em dias alternados	250 mg
IFN β 1a (glicosilação + síntese por OHC)	subcutânea	3 vezes por semana	22 mg
IFN β 1a (glicosilação + síntese por OHC)	subcutânea	3 vezes por semana	44 mg
IFN β 1a (glicosilação + síntese por OHC)	intramuscular	1 vez por semana	30 mg
Acetato de Glatiramer (sintético)	subcutânea	diária	20 mg

Apesar dos bons resultados observados no estudo SENTINEL, a pesquisa foi descontinuada devido ao diagnóstico de dois casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, o que determinou a retirada da droga para uso clínico, em 2005, cuja comercialização foi posteriormente autorizada pelo FDA, em 2006.

O mecanismo de ação do natalizumabe se faz acompanhar da redução da proteção imunológica do SNC, facilitando a reativação do vírus JC, agente envolvido na leucoencefalopatia multifocal progressiva, a qual tem obrigado maior vigilância do doente em uso dessa medicação. O risco de desenvolvimento dessa condição durante o tratamento com natalizumabe é estimado em 0,1% (IC95% 0,02% – 0,3%).

A leucoencefalopatia multifocal progressiva é resultado da replicação do vírus JC, um membro do gênero *Polyomavirus*, família *Papovavirus*, nos oligodendrócitos. Anticorpos antivirais estão presentes em 65% dos adolescentes e aproximadamente 80% dos adultos com 50 anos ou mais. Essa alta prevalência indica que, após a primoinfecção, o vírus é mantido em latência ou persiste no sistema geniturinário, nas amígdalas e na medula óssea, manifestando-se no cérebro exclusivamente em presença de imunocomprometimento celular do SNC. A condição que favorece a leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes tratados com natalizumabe ainda é controversa, posto que não foi identificada redução da leucometria ou associação a outras infecções oportunistas. Por esses motivos, o natalizumabe não tem sido considerado uma droga imunossupressora clássica. Os mecanismos de desencadeamento da infecção parecem ser redução da proteção imunológica no SNC ou aumento da mobilização de células B do tecido mieloide, infectadas pelo vírus JC, acarretando replicação viral e liberação dessas partículas na periferia ou mesmo no parênquima do SNC.

DROGAS EM FASE III

A terapêutica com drogas modificadoras da doença reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade, mas não impede a progressão secundária da doença. Na busca de benefícios maiores para os pacientes, outras opções terapêuticas têm sido testadas, das quais algumas já se encontram em estudos clínicos de fase III. O alemtuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que atua sobre o *cluster* CD52 em linfócitos e monócitos, promovendo depleção prolongada de células T e modulação linfocitária. No estudo fase II, a droga mostrou-se eficaz na redução da incapacidade e da taxa de surtos quando comparada à interferona β -1a, na dose de 44 μ g, em pacientes com EMSP, além de promover aumento do volume cerebral após dois anos de tratamento, mas o estudo foi descontinuado dada a ocorrência de eventos de autoimunidade representados por casos de púrpura trombocitopênica, alterações tireoidianas e infecções. Decorridos três anos do tratamento, comprovou-se, a partir de cultura de células, que a persistência dos efeitos benéficos da droga derivaram da liberação de neutrofilas linfocitárias no SNC promovendo sobrevivência, maturação e mielinização de

precursores de olidendrócitos, demonstrando a neuroproteção, o que motivou o estudo em fase III, cujos resultados ainda não foram publicados.

Outro anticorpo monoclonal humanizado é o rituximabe, cujo alvo de ação é a inibição do *cluster* CD20 de linfócitos B. Segundo o estudo OLYMPUS, em pacientes com a forma clínica primária progressiva submetidos a duas infusões intravenosas de 1.000 mg, a cada 24 semanas, comparados a placebo, a droga permitiu redução não significativa da progressão da doença, porém diminuição no volume das lesões em T2 e das perdas cognitivas, associadas a uma depleção seletiva de linfócitos B, especialmente em pacientes com menos de 51 anos de idade, sugerindo ser uma opção terapêutica para essa forma clínica.

O daclizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao *cluster* CD25, expressado em baixa concentração por linfócitos T em repouso, mas em altas concentrações nessas células ativadas, responsáveis pela resposta imunológica na EM, está sendo testado já em estudo fase III (DECIDE Trial), devido aos bons resultados do estudo fase II (CHOICE). Nessa fase, foi comprovado que uma dose de 2 mg/kg peso, administrada pela via subcutânea, a cada duas semanas, em combinação com interferona β , promoveu redução de 72% no número e volume das lesões quando comparada à terapia simples com interferona, em pacientes com EMSR.

Desde 1993 as drogas modificadoras da doença disponibilizadas para tratamento da EM eram injetáveis, o que atuava, por vezes, como fator dificultador para a adesão dos pacientes, pela fobia de agulha ou por desencadear reações no local da injeção. Os esforços para contornar essa dificuldade foram o desenvolvimento dos anticorpos monoclonais com administração a intervalos maiores, como também drogas de administração oral, como a cladribina, fingolimode, laquinimode, dimetilfumarato e teriflunomida, que estão sendo testados em fase III, para avaliação de eficácia máxima, tendo por ideal a cura, mínimos efeitos adversos, maior adesão e facilidade do regime de doses.

No período de 2005 a 2007, foi desenvolvido estudo clínico fase III, denominado CLARITY (*Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally*), para avaliação da cladribina, envolvendo 1.326 pacientes com EMSR, divididos em três grupos segundo dose de 3,5 mg ou 5,25 mg/kg peso corpóreo e grupo placebo, demonstrando redução da taxa de surtos, da progressão da doença e do número de lesões cerebrais. Atualmente o estudo analisa segurança e tolerabilidade em longo prazo. A droga também está sendo testada em fase III (ORACLE) para tratamento de pacientes com SCI, cujo término está previsto para 2012.

O fingolimode é um análogo da esfingosina, que se liga a receptores da esfingosina-1-fosfato, impedindo a migração das células dendríticas para os órgãos linfoides e, consequentemente, dos linfócitos para a periferia, portanto reduzindo a recirculação linfocitária e o processo inflamatório no SNC. Tem a vantagem de manter as células T de memória no sangue periférico, reduzindo o risco de infecções. Os resultados de dois estudos (FREEDOMS e FREEDOMS II) contribuíram para a aprovação da droga pelo FDA, em 2010, para pacientes com EMSR, na dose diária de 0,5 mg.

Outra droga que vem sendo testada em dois estudos de fase III (ALLEGRO e BRAVO) é o laquinimode, a quinolina-3-carboxamida, que induz a liberação de fator de transformação de crescimento β e direciona a resposta imunológica para a síntese de citocinas Th2, bem como diminui a infiltração de células CD4⁺, CD8⁺ e macrófagos no SNC, sem redução dos linfócitos T e B e da proliferação linfocitária, bem como não promove imunossupressão.

A teriflunomida é uma droga aprovada pelo FDA para tratamento da artrite reumatoide e, mais recentemente, tem sido testada para EM. Apresenta diversos modos de ação sobre as células T: inibe a síntese da desidrorato desidrogenase mitocondrial, bloqueando o ressíntese da pirimidina, o que se reflete na inibição da proliferação de linfócitos T e B na periferia, sem aparente citotoxicidade; inibição da síntese de glicoproteínas o que impede a adesão celular e a diapedese linfocitária para o SNC, assim

como impossibilita a síntese de fosfolípidios, que são segundos mensageiros de membrana. Está sendo submetida a três estudos fase III (TEMSO, TERENCE e TOWER) iniciados em 2007 para testar doses de 14 mg/dia e 7 mg/dia, com resultados ainda não publicados.

O dimetilfumarato já é empregado para tratamento da psoríase e encontra-se em estudos fase III para EM (CONFIRM e DEFINE). O mecanismo de ação deriva de sua participação no sistema redox da célula, o qual, inibido, reduz a síntese de glutatona, impedindo a translocação do fator nuclear κB e a expressão dos genes responsáveis pela síntese de citocinas inflamatórias, quemoquinas e moléculas de adesão. Esse mecanismo faz com que a droga exerça ação neuroprotetora e anti-inflamatória, pela redução da síntese de interleucinas 6 e 12 e aumento das interleucinas 4, 5 e 10, bem como pela indução de apoptose e diferenciação de células dendríticas.

A INSTITUIÇÃO DO TRATAMENTO

O esquema terapêutico do tratamento com interferonas e acetato de glatiramer está expresso no [Quadro 63.7](#). Nos casos de pacientes depressivos, a prescrição das interferonas exige o acompanhamento psicoterápico ou, caso contrário, deve-se indicar o uso de acetato de glatiramer. Além desse aspecto, recomenda-se contemplar a tolerabilidade do paciente à infusão, devido à possibilidade de fobia de agulha. Nesses casos, a indicação poderá ser a interferona β pela via intramuscular, dado ter frequência semanal. A abordagem socioeconômica e cultural é imprescindível para a decisão terapêutica e a aderência ao tratamento. Pacientes iletrados, com dificuldade de compreensão das instruções de uso de drogas injetáveis, ou ainda aqueles cujas condições habitacionais não permitam conservação adequada da droga, devem merecer especial atenção, buscando-se solucionar o problema.

Embora os aspectos relativos ao paciente sejam prioritários, a decisão deve se basear também na experiência do médico com as diferentes opções terapêuticas. Pelo fato de trabalharmos em um Centro Estadual de Referência, adotamos também a rotina de escolha da droga alternando as apresentações das interferonas e do acetato de glatiramer, segundo a entrada do paciente no programa.

No seguimento do paciente, devem ser consideradas prioritariamente a ocorrência de efeitos adversos e a percepção de falta de eficácia, quando nova análise do caso determinará a modificação da opção terapêutica para outra categoria farmacológica. Em casos de EMSR refratários a β -IFN, preconiza-se trocá-la por acetato de glatiramer, pois a presença de anticorpos neutralizantes pode reduzir a eficácia das interferonas. Se, após a troca, persistirem os surtos e a progressão da doença, recomenda-se substituição por natalizumabe ou mitoxantrone.

A possibilidade de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva faz com que se tenham padronizado condutas de manejo dos pacientes em uso de natalizumabe ([Figura 63.2](#)), cuja execução exige supervisão por neurologista especialista, com experiência no diagnóstico e no tratamento de EM; existência de centro de referência para doenças desmielinizantes no qual haja acesso à imagem por ressonância magnética e recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade. Quando da prescrição de mitoxantrone, as recomendações feitas neste capítulo devem ser observadas, relativas à cardiotoxicidade e ao risco de leucemia.

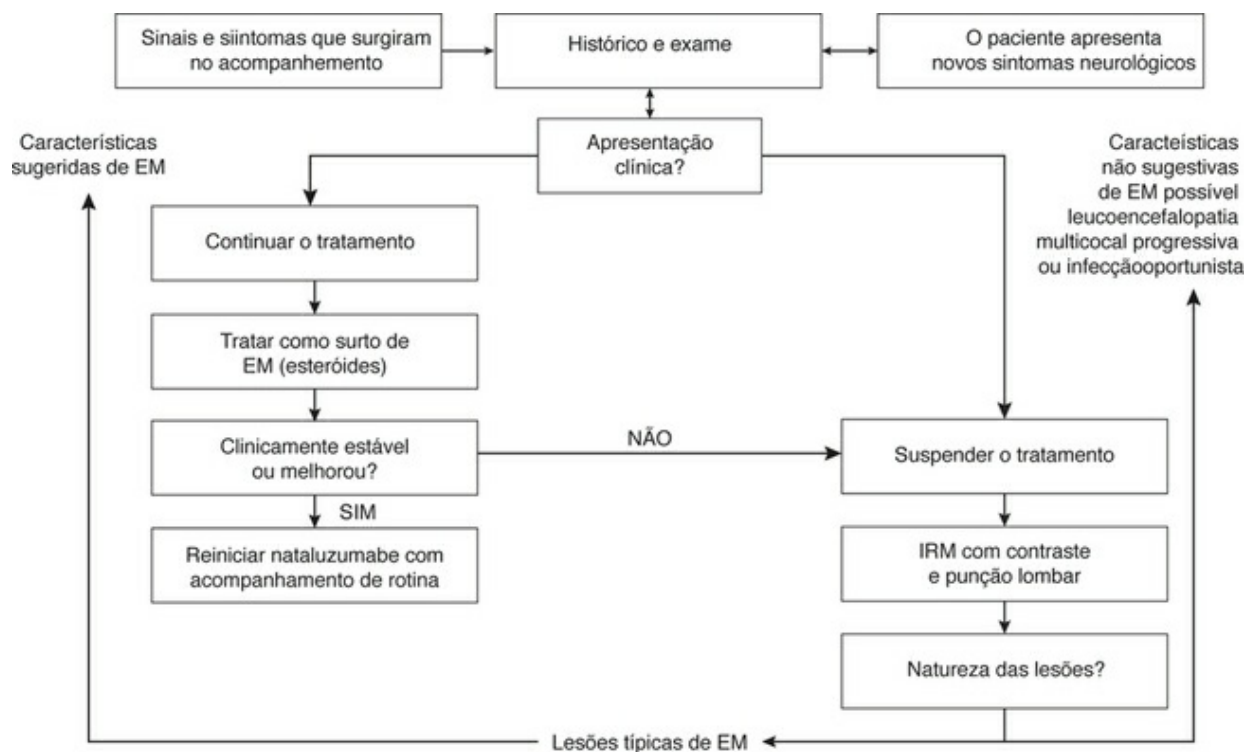


FIGURA 63.2 Manejo do paciente em uso de natalizumabe.

REFERÊNCIAS

Bastings, E. Food and Drug Administration. *Addendum to NDA 22,527 FDA background package*. 2010; 140.

Bielekopva, B, Becker, BL. Monoclonal antibodies in MS. *Neurology*. 2010; 74(Suppl. 1):S31–S40.

Biogen Idec, MA, USA. Phase III clinical trial using daclizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunother*. 2010; 2(4):437–440.

Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, Weitzman, M, Crystal, H, Drexler, E, et al. A pilot trial of cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1987; 317:408–414.

Bourgault, C, McGregor, M, Barkun, J, Brodie, W, Brophy, J, Johnston, J, et al. Should the muhc use mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis? A technology assessment. The Technology Assessment (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC). *Report number*. 2002; 3:1–24.

Brain, W. Critical review: disseminating sclerosis. *Q J Med*. 1930; 23:343–391.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 493. de 23 de setembro de*. 2010.

Brickner, RM. Recent experimental work on the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc*. 1936; 106(25):2117–2121.

Brown, BA. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5:585–594.

Brown, JR, Beebe, GW, Kurtzke, JF, Loewenson, RB, Silberberg, DH, Tourtellotte, WW. The design of

clinical studies to assess therapeutic efficacy in multiple sclerosis. *Neurology*. 1979; 29:3–23.

Cadavid, D, Wolansky, L, Skurnick, J, Lincoln, J, Cheriyan, J, Szczeoanowski, K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009; 72:1976–1983.

Clanet, M, Hohlfeld, R. MS treatment optimization. Report from the 21st ECTRIMS/10th ACTRIMS Congress, 28 September – 1 October 2005, Thessaloniki, Greece. *The Intern MS J*. 2006; 13:13–15.

Comi, G. Treatment of multiple sclerosis: role of natalizumab. *Neurol Sci*. 2009; 30(Suppl. 2):S155–S158.

Compston, A. The story of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, eds. *McAlpine's. Multiple Sclerosis*. 3. ed. London: Churchill Livingstone; 1998:3–42.

Coyle, PK, Jeffery, DR. Clinical efficacy and benefit of natalizumab. *Mult Scler*. 2009; 15(S4):S7–S15.

Edan, G, Miller, D, Clanet, M, Confavreux, C, Lyon-Caen, O, Lubetzki, C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62:112–118.

Farrell, RA, Giovannoni, G. Current and future role of interferon beta in the therapy of multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2010; 30(10):715–726.

FDA. Federal Drugs Administration. Novantrone label update 13 October 2000 (online). Available at: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21120.pdf_Novantrone_Prntbl.pdf, 2008.

Ford, CC, Johnson, KP, Lisak, RP, Shifroni, G, Wolinsky, JS. The Copaxone[®] Study Group. *Mult Scler*. 2006; 12:309–320.

Fox, EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*. 2004; 63:S15–S18.

Funch, D, Norman, H, Wong, J, Bennett, R, Hillier, J, Al-Sabbagh, A, et al. Adherence to recommended dosing and monitoring for mitoxantrone in patients with multiple sclerosis: a healthcare claims database study supplemented with medical records – the RETRO study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2010; 19:448–456.

Giovannoni, G, Comi, G, Cook, S, Rammohan, K, Rieckmann, P, Sørensen, PS, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5):416–426.

Gold, R, Linker, R. A comprehensive risk management plan when administering natalizumab. *EJHP Practice*. 2007; 13:12–14.

Gold, R, Wolinsky, JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand*. 2010; 1–10.

Gurevich, M, Gritzman, T, Orbach, R, Tuller, T, Feldman, A, Achiron, A. Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in-vitro high-throughout gene expression study. *J*

Neuroimmunol. 2010; 221:87–94.

Hartung, HP, Gonsette, R, König, N, Kwiecinski, H, Guseo, A, Morrissey, SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet.* 2002; 360:2018–2025.

Hawker, K, O'Connor, P, Freedman, MS, Calabresi, PA, Antel, J, Simon, J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2009; 66:460–471.

Jacobs, LD, Cookfair, DL, Rudick, RA, Herndon, RM, Richert, JR, Salazar, AM, et al. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996; 39:285–294.

Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA, Ford, CC, Goldstein, J, Lisak, RP, et al. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology.* 1995; 45:1268–1276.

Johnson, KP. Risks vs benefits of glatiramer acetate: a changing perspective as new therapies emerge for multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2010; 6:153–172.

Jones, JL, Anderson, JM, Phuah, CL, Fox, EJ, Selmaj, K, Margolin, D, et al. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain.* 2010; 133:2232–2247.

Kappos, L, Antel, J, Comi, G, Montalban, X, O'Connor, P, Polman, CH. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 355(11):1124–1140.

Kappos, L, Miller, DH, MacManus, DG, Havrdova, E, Limmroth, V, Polman, CH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008; 372:1463–1472.

Liblau, R. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: evidence for a dual anti-inflammatory and neuroprotective role. *J Neurol Sci.* 2009; 287(51):517–523.

Lublin, FD, Lavasa, M, Viti, C, Knobler, RL. Suppression of acute and relapsing experimental allergic encephalomyelitis with mitoxantrone. *Clin Immunol Immunopathol.* 1987; 45(1):122–128.

Lublin, FD. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol.* 2005; 252(Suppl3):III/3–III/9.

Manfredonia, F, Pasquali, L, Dardano, A, Iudice, A, Murri, L, Monzani, F. Review of the clinical evidence for interferon β 1a (Rebif[®]) in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsych Dis Treat.* 2008; 4(2):321–336.

Markowitz, CE. Interferon-beta. Mechanism of action and dosing issues. *Neurology.* 2007; 68(Suppl.4):S8–S11.

Martinelli, V, Radaelli, M, Straffi, L, Rodegher, M, Comi, G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2009; 30(Suppl. 2):S167–S170.

- Mikol, DD, Barkhof, F, Chang, P, Coyle, PK, Rjeffery, D, Schwid, SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs glatiramer acetate in relapsing MS disease [REGARD] study): a multicentre, randomized, parallel, open-label trial. *Lancet*. 2008; 7:903–914.
- Miller, A, Spada, V, Beerkircher, D, Kreitman, RR. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14(4):494–499.
- Miller, H, Newell, DJ, Ridley, A. Multiple sclerosis. Trials of maintenance treatment with prednisolone and soluble aspirin. *Lancet*. 1961; 1:127–129.
- Moharreggh-Khiabani, D, Linker, RA, Gold, R, Stangel, M. Fumaric acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. *Curr Neuroparmacol*. 2009; 7:60–64.
- Moxon, W. A case of insular sclerosis of brain and spinal cord. *Lancet*. 1873; 1:236.
- Munschauer, FE, III., Benedict, RHB, Granger, CV, Niewczyk, PM. Introduction to best practice recommendations for the selection and management of patients with MS on natalizumab. *Mult Scler*. 2009; 15(S4):S1–S6.
- Murray, TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci*. 2009; 51:53–58.
- Neuhaus, O, Kieseier, BC, Hartung, HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Am Soc Exp Neurol Ther*. 2007; 4:654–660.
- Neuhaus, O, Kieseier, BC, Hartung, HP. Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis – what is known? *J Neurol Sci*. 2004; 223:25–27.
- Neuhaus, O, Kieseier, BC, Hartung, HP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-beta, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2007; 259:27–37.
- O'Connor, P, Filippi, M, Amason, B, Comi, G, Cook, S, Goodin, D, et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicentre study. *Lancet* 2009; 8:889–897
- Patti, F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Pat Pref Adher*. 2010; 4:1–9.
- Piccio, L, Naismith, RT, Trinkaus, K, Klein, RS, Parks, BJ, Lyons, JA, et al. Changes in B-and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010; 67(6):707–714.
- Polman, CH, O'Connor, PW, Havrdova, E, Hutchinson, M, Kappos, L, Miller, DH, et al. Estudo randomizado e controlado por placebo sobre o uso de natalizumabe na esclerose múltipla recorrente. *N Engl J Med*. 2006; 354:899–910.
- Preiningerova, J. Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis. *Expt Opin Invest Drugs*. 2009;

18(7):985–989.

PRISMS. Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998; 352:1498–1504.

Racke, MK, Lovett-Racke, AE, Karandikar, NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74(Suppl. 1):S25–S30.

Rammohan, KW, Shoemaker, J. Emerging multiple sclerosis oral therapies. *Neurology*. 2010; 74(Suppl. 1):S47–S53.

Ransohoff, RM. Natalizumab and PML. *Nat Neurosci*. 2005; 8:1275.

Rudick, RA, Stuart, WH, Calabresi, PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354:911–923.

Stüve, O, Bennett, JL. Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri[®]) in inflammatory diseases. *CNS Drug Rev*. 2007; 13(1):79–95.

Talley, CL. The treatment of multiple sclerosis in Los Angeles and the United States, 1947-1960. *Bull History Med*. 2003; 77(4):874–899.

The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 359:1786–1801.

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*. 1995; 45:1277–1285.

Tornatore, C, Clifford, DB. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use. *Mult Scler*. 2009; 15(54):S16–S25.

Vollmer, T, Stewart, T, Baxter, N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology*. 2010; 74(Suppl. 1):S41–S46.

Warnke, C, Wiendl, H, Hartung, HP, Stüve, O, Kieseier, BC. Identification of targets and new developments in the treatment of multiple sclerosis – focus on cladribine. *Drug Design Devel Ther*. 2010; 4:117–126.

Wilms, H, Sievers, J, Rickert, U, Roatami-Yazdi, M, Mrowietz, U, Lucius, R. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1 β , TNF- α and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflamm*. 2010; 7:30–37.

Yousry, TA, Major, EO, Ryschkewitsch, C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006; 354:924–933.

PARTE 9

Demências e Distúrbios Cognitivos

ESBOÇO

Capítulo 64: Comprometimento Cognitivo Leve

Capítulo 65: Demências

Capítulo 66: Doença de Alzheimer

Capítulo 67: Demência Vascular e Demência Mista

Capítulo 68: Demência com Corpos de Lewy

Capítulo 69: Demência Frontotemporal

Comprometimento Cognitivo Leve

Márcia L.F. Chaves

Nos últimos anos, muita atenção tem sido dedicada à área ainda nebulosa entre o envelhecimento cognitivamente normal e a demência, na tentativa de definir o que pode ser considerado normal nas diferentes idades. A presença de graus de comprometimento cognitivo entre alguns idosos também já foi amplamente relatada e vários termos e teorias etiológicas foram propostos para explicar esta condição. O conceito de “comprometimento cognitivo não demência” foi retratado por diferentes definições com prognósticos variáveis. O comprometimento cognitivo não demência (do inglês *cognitive impairment non dementia* – CIND) foi considerado uma consequência normal do envelhecimento cerebral. Passou a ser de interesse devido às dificuldades que pode provocar no desempenho das atividades de vida diária. Diversos rótulos já foram propostos para descrever déficit cognitivo subclínico.

Comprometimento cognitivo leve (CCL) foi um termo introduzido em 1988 por Reisberg e colaboradores ([Reisberg et al., 1988](#)), mas referindo-se na época ao estágio 3 da Escala de Deterioração Global (GDS). De forma similar, a escala CDR ganhou popularidade como instrumento para caracterizar tanto comprometimento cognitivo leve ou demência precoce, e ambos os instrumentos foram fundamentais para estimular a pesquisa sobre o comprometimento precoce ([Morris, 1993](#)). Com o avanço da área, foi percebido que essas escalas não caracterizavam adequadamente as diferenças sutis entre CCL e demência precoce. Participantes com CCL, como atualmente diagnosticados, podem ser classificados como GDS estágio 2 ou 3 e com CDR 0 ou 0,5 ([Petersen et al., 1999](#)). Assim, um refinamento diagnóstico foi necessário para distinguir essas condições prodrômicas dos estágios de demência além das possibilidades das escalas GDS e CDR.

O Registro Mayo de doença de Alzheimer iniciou em 1986 como um estudo longitudinal de base comunitária sobre envelhecimento e demência ([Petersen et al., 1999](#)). Nesse estudo, os critérios originais que enfatizavam a importância do comprometimento de memória foram utilizados pela primeira vez ([Tabela 64.1](#)). Os indivíduos assim categorizados, quando seguidos ao longo do tempo, pareciam progredir para demência numa taxa maior do que a da população em geral ([Petersen et al., 2001](#)). Dessa forma, CCL tornou-se o termo mais frequentemente utilizado e definido por comprometimento discreto das funções cognitivas e por outro lado com função normal nas atividades de vida diária ([Petersen, 2004](#)).

Tabela 64.1**Critérios de classificação para comprometimento cognitivo leve**

Clínica Mayo – Alzheimer’s Disease Research Center (MCADRC)
• Queixa de memória pelo paciente, familiar ou médico • Atividade de vida diária normal • Função cognitiva geral normal • Comprometimento objetivo em uma área cognitiva (escore >1,5 DP da normatização para a idade, ou função de memória anormal para a idade) • CDR = 0,5 • Não demenciado
Critérios propostos por Petersen e colaboradores, 2001a – AAN
• Queixa subjetiva de memória (relato corroborado por informante colateral e escalas) • Função intelectual geral preservada demonstrada por desempenho de habilidades linguísticas (vocabulário) • Demonstração de comprometimento da memória por testagem cognitiva • Desempenho preservado de atividades de vida diária, e • Ausência de demência
Critérios revisados (propostos na conferência de Estocolmo, Winblad et al, 2004)
• Queixa cognitiva (relatada pelo indivíduo e/ou por um familiar) • Ausência de demência • Mudança no funcionamento normal • Declínio em qualquer área da cognição • Funcionamento geral globalmente preservado, mas possivelmente um aumento na dificuldade de execução das atividades de vida diária

CRITÉRIOS

Os critérios originais de CCL eram relativos à forma amnésica, então posteriormente surgiu a definição CCL amnésico, caracterizado pela presença de comprometimento de memória isolado, queixa de memória, atividades de vida diária relativamente intactas, função cognitiva geral normal e ausência de demência (Petersen *et al.*, 1999) (Tabela 64-1). Em estudos de população com essa definição foi demonstrado que o CCL amnésico é constituído de apenas um grupo relativamente pequeno comparado a todos os indivíduos com formas mais amplas de déficits em outras funções cognitivas, como linguagem, atenção, habilidades visuoespaciais, e funções executivas (Ganguli *et al.*, 2004; Larrieu *et al.*, 2002; Lopez *et al.*, 2003; Ritchie *et al.*, 2001).

Enquanto os critérios originais de CCL pertenciam amplamente ao déficit de memória, posteriormente ocorreu uma extensão do conceito porque aos poucos foi ficando claro que nem todas as formas de CCL progrediam para doença de Alzheimer, e então, outras apresentações de comprometimento cognitivo necessitaram ser consideradas.

Em 2003 uma conferência internacional de peritos foi realizada para revisar esses critérios (Petersen, 2004; Winblad *et al.*, 2004), e dessa conferência critérios mais amplos para CCL foram propostos. O resultado foi subdividir CCL nos fenótipos amnésicos e não amnésicos, os quais foram ainda subclassificados em domínios cognitivos único e múltiplos (de comprometimento). Assim, surgiram os quatro seguintes subtipos (Figura 64.1):

Subtipo de CCL		Etiologia			
		Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica	Condições Clínicas
CCL Amnésico	Domínio Único	DA		Depressão	
	Múltiplos Domínios	DA	DVa	Depressão	
CCL Não Amnésico	Domínio Único	DFT			
	Múltiplos Domínios	DCL	DVa		

FIGURA 64.1 Algoritmo diagnóstico para determinar subtipos de CCL.

1. CCL amnésico.
2. CCL não amnésico de domínio único (com comprometimento de um único domínio cognitivo outro que não memória).
3. CCL amnésico de múltiplos domínios, caracterizado por um leve comprometimento de múltiplos domínios cognitivos incluindo memória.
4. CCL não amnésico de múltiplos domínios, com um leve comprometimento de múltiplos domínios, mas sem déficit de memória.

Quando essas síndromes clínicas são combinadas com supostas explicações etiológicas, podem ser feitas predições em relação a desfechos, tornando-se o próximo passo no processo diagnóstico (Gauthier *et al.*, 2006). Os dados que corroboram os subtipos amnésicos são ainda muito mais abundantes do que aqueles que sustentam os subtipos não amnésicos (Ganguli *et al.*, 2004; Bennett *et al.*, 2002; Lopez *et al.*, 2003). No entanto, ainda não há consenso sobre os tipos de testes cognitivos, a quantidade, e que limiares ou pontos de cortes devem ser utilizados para sustentar ou corroborar o diagnóstico de CCL (Luis *et al.*, 2003).

CCL devido à doença de Alzheimer/CCL tipo Alzheimer ou doença de Alzheimer prodrômica

Empregando o mesmo racional utilizado para os subtipos de CCL e suposições etiológicas, alguns autores passaram a sugerir mais fortemente que CCL estaria mais diretamente relacionado a fases pré-clínicas de doença (Bennet *et al.*, 2005), propondo que o subtipo amnésico deveria ser mais bem caracterizado e receber a denominação de CCL tipo Alzheimer ou DA prodrômica (Dubois, Albert, 2004). A publicação dos critérios para pesquisa da doença de Alzheimer em 2007, uma revisão dos critérios clínicos do NINCDS-ADRDA, deixaram claro o posicionamento de um grupo importante de pesquisadores na área (Dubois *et al.*, 2007). Desde a publicação em 1984 dos critérios NINCDS-ADRDA, o esclarecimento das bases biológicas da doença de Alzheimer teve grande avanço permitindo um entendimento do processo da doença sem precedentes. O fenótipo clínico da DA passou a não ser mais descrito em termos de exclusão, mas a ser mais bem caracterizado de forma mais definitiva numa base fenotípica. Na maioria dos pacientes (86 a 94%) há um núcleo amnésico progressivo que surge como importante comprometimento da memória episódica (Morris, 2006; Lopez *et al.*, 2000; Galton *et al.*, 2000). Marcadores característicos da doença foram reconhecidos, como alterações cerebrais estruturais visíveis na RM com envolvimento precoce e extenso do lobo temporal medial, alterações moleculares de neuroimagem observadas na tomografia por emissão de pósitrons (PET) com hipometabolismo ou hipoperfusão nas áreas temporoparietais e alterações nos

biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (Deweert *et al.*, 1995; Coleman, 2005; Patwardhan *et al.*, 2004; Hansson *et al.*, 2006; Parnetti *et al.*, 2006). O impulso por trás dessa entidade emergente de DA foi o intenso interesse da pesquisa em caracterizar os estágios mais precoces da doença que precedem o limiar da demência que é definido pela incapacidade funcional. Nesse artigo, os autores sustentam que doença de Alzheimer prodromática deva ser distinguida dentro de um estado amplo e heterogêneo de função cognitiva que cai fora do envelhecimento normal e definem como a fase sintomática pré-demência da DA, que geralmente inclui a categoria de CCL. Essa fase é caracterizada por sintomas não graves o suficiente para preencher os critérios diagnósticos para DA.

Muito recentemente, o Instituto Nacional para o Envelhecimento Americano (*National Institute on Aging – NIA*) e a Associação de Alzheimer publicaram as recomendações para o diagnóstico de CCL devido à doença de Alzheimer (Albert *et al.* 2011). Nessa publicação, o grupo de painelistas define que a inclusão do *continuum* entre a fase sintomática pré-demência e o início da demência, apesar da dificuldade ou desafio diagnóstico que possa representar, deve ser incorporada na prática clínica e de pesquisa.

Os critérios definidos foram os seguintes:

1. Estabelecer critérios clínicos e cognitivos

Preocupação cognitiva refletindo mudança na cognição relatada pelo paciente ou informante ou médico (*i.e.*, evidência de declínio ao longo do tempo pela história ou observada)

Evidência objetiva de comprometimento em um ou mais domínios cognitivos, tipicamente incluindo memória (*i.e.*, teste de beira de leito formal para estabelecer nível de função cognitiva em múltiplos domínios)

Preservação da independência nas habilidades funcionais

Não demenciado

2. Exame etiológico de CCL consistente com processo fisiopatológico de DA

Descartar causas de declínio cognitivo vascular, traumático e clínico, quando possível

Fornecer evidência de declínio longitudinal, quando factível

Relatar história consistente com fatores genéticos de DA, quando relevante

O painel do NIA inclui biomarcadores para os critérios de pesquisa, similar à publicação dos critérios de pesquisa de 2007 (Dubois *et al.*, 2007).

Epidemiologia

É importante ressaltar que os dados epidemiológicos sobre CCL são influenciados pela amplitude das várias definições empregadas para o conceito. A estimativa de CCL em estudos de base comunitária com os critérios Mayo varia de 2,8 a 6,1% (Ritchie *et al.*, 2001; Kivipelto *et al.*, 2001; Hanninen *et al.*, 2002; Larrieu *et al.*, 2002; Busse *et al.*, 2003; Ganguli *et al.*, 2004). No *Cardiovascular Health Study*, 6% da amostra apresentaram CCL amnésico e 16% tinham CCL com múltiplos déficits cognitivos (Lopez *et al.*, 2003), 6% de todos os CCL e 21,5% de todos os casos de múltiplos déficits não tinham comprometimento de memória. No *Leipzig Longitudinal Study of the Aged*, a prevalência de CCL variou de 3 a 20%, dependendo da definição (Busse *et al.*, 2003). No estudo Eúgeria, a prevalência de CCL foi de 3,2% (Ritchie *et al.*, 2001). A prevalência de CCL amnésico foi estimada entre 3 e 5% (Lopez *et al.*, 2003; Manly *et al.*, 2005). No estudo *Canadian Study of Healthy and Aging*, a prevalência de “perda de memória circunscrita” ou “déficit isolado de memória”, um construto similar ao CCL amnésico, ficou em torno de 5% (Fisk *et al.*, 2003). Em resumo, os estudos de base populacional com idosos (≥ 60 ou ≥ 65 anos) realizados na América do Norte e Europa mostraram prevalências entre 11% e 17% (Graham *et al.*, 1997; Ganguli *et al.*, 2004; Lopez *et al.*, 2003; Ritchie *et al.*, 2001). A estimativa de prevalência de comunidade é, claramente, uma função da definição e do critério

operacional (Panza *et al.*, 2005; Pioggiosi *et al.*, 2006; Fisk *et al.*, 2003).

Como a prevalência, a incidência de CCL também varia conforme o critério empregado. Há menos estudos de incidência na população idosa sobre CCL, especialmente com o subtipo amnésico. Em uma coorte de base populacional seguida por cinco anos a incidência de CCL foi de 9,9/1.000 pessoas/ano. Os critérios usados para CCL neste estudo foram semelhantes aos critérios originais de Petersen (Larrieu *et al.*, 2002). Outro estudo, em uma amostra populacional de 1.045 indivíduos, avaliou a incidência de CCL de acordo com as diferentes definições. As taxas anuais de incidência variaram de 8 a 77 por 1.000 pessoas/ano conforme o critério utilizado. A incidência de CCL de acordo com os critérios originais foi de 8,5/1.000 pessoas/ano (IC 95% 4,8–14,1) e, de acordo com os critérios revisados, foi de 12,2 (IC 95% 63,3– 92,9) (Busse *et al.*, 2003). Outra coorte de base populacional de 2.963 indivíduos acompanhados por 3,5 anos demonstrou uma taxa de incidência de 21,5/1.000 pessoas/ano (Solfrizzi *et al.*, 2004). Outro estudo encontrou uma incidência de 25,9/1.000 pessoas/ano (Tervo *et al.*, 2004). Um estudo de base populacional conduzido no Brasil mostrou uma taxa de incidência de CCL, pelos critérios Mayo, de 13,2/1.000 pessoas/ano (IC 95% 7,79–20,91) (Chaves *et al.*, 2009).

Mortalidade

Há pouca informação sobre taxas de mortalidade no CCL e nos seus diferentes subtipos. Dois estudos de base populacional examinaram o risco de morte entre pessoas com CCL (Gussekloo *et al.*, 1997; Frisoni *et al.*, 1999), e demonstraram que há probabilidade 1,7 vez maior de morrer durante o período de seguimento entre aqueles com CCL. Esse risco é quase idêntico ao observado no estudo de Bennet e colaboradores (2002). Um estudo que utilizou os critérios da Clínica Mayo demonstrou mortalidade aumentada nos sujeitos com CCL amnésico comparados a controles normais num período de seis anos de seguimento (Hunderfund *et al.*, 2006), sendo maior nos CCL de múltiplos domínios do que nos amnésicos. No entanto, uma revisão relatou aumento não significativo da mortalidade para sujeitos com CCL comparados a sujeitos cognitivamente intactos (Graham *et al.*, 1997).

PREDITORES DE CCL, PROGRESSÃO E FATORES DE RISCO PARA CONVERSÃO DE CCL PARA DEMÊNCIA

Diversos estudos examinaram taxas de conversão para demência entre indivíduos com CCL ou designação equivalente (Petersen *et al.*, 1999; Morris *et al.*, 2001; Bozoki *et al.*, 2001; Unverzagt *et al.*, 2001; Tierney *et al.*, 1996; Flicker *et al.*, 1991; Devanand *et al.*, 1997; Daly *et al.*, 2000; Bowen *et al.*, 1997). Taxas de conversão variam amplamente; de aproximadamente 4 a 36% ao ano. Vários desses estudos incluíram controles sem demência (Petersen *et al.*, 1999; Morris *et al.*, 2001; Flicker *et al.*, 1991; Daly *et al.*, 2000; Bowen *et al.*, 1997). Taxas de conversão também variam muito neste grupo: de aproximadamente 1 a 7% por ano. O primeiro estudo que calculou as taxas ajustadas foi o de Bennet e colaboradores (2002). Nesse estudo foi observado que pessoas com CCL tinham probabilidade três vezes maior de desenvolver DA durante a média de 4,5 anos de seguimento. Também foi observado que as pessoas com CCL apresentavam escores mais baixos em todos os testes cognitivos no início do estudo. Também foi demonstrado que pessoas com CCL não apenas iniciavam o seguimento em um nível cognitivo mais baixo, mas apresentavam declínio significativamente mais rápido nas medidas cognitivas globais (Bennet *et al.*, 2002). Análises adicionais sugeriram que as taxas aumentadas de declínio eram mais evidentes para os testes de memória episódica, memória semântica e velocidade perceptual, mas não para memória de trabalho ou habilidade visuoespacial. Esses achados sugerem

que as definições de CCL que incorporam medidas destas funções alteradas seriam mais prováveis de estar associadas ao desenvolvimento de DA.

Estudos longitudinais sugerem que CCL representa uma condição de alto risco de progressão para demência, mas taxas de conversão variam entre os estudos. A progressão para demência geralmente parece ser mais alta nos estudos de base clínica com uma incidência anual em torno de 10 a 15%. Por outro lado, estudos de base populacional relatam taxas mais baixas, variando de 5 a 10% por ano (DeCarli, 2003; Panza *et al.*, 2005). Além do mais, em estudos populacionais, uma taxa de reversão significativa (20 a 25%) de CCL para cognição e função normal foi observada (Palmer *et al.*, 2002, Ritchie *et al.*, 2001). A discrepância das taxas de progressão para demência entre os estudos de base clínica e populacional provavelmente reflete diferenças nas características da população, duração do seguimento e definição do comprometimento cognitivo. Além disso, a possibilidade de viés de seleção deve ser considerada quando se examinam os dados de base clínica. De acordo com os quatro subtipos de CCL propostos, é aceitável que eles tenham diferença em etiologia e desfecho. De fato, considera-se que as formas amnésicas do CCL (único e múltiplos domínios) têm alta probabilidade de progressão para doença de Alzheimer, enquanto as formas não amnésicas (único e múltiplos domínios) converteriam mais frequentemente para demência não doença de Alzheimer (Backman *et al.*, 2004; Petersen *et al.*, 2001; Petersen, 2004). Um estudo alemão longitudinal demonstrou que no sexto ano de seguimento sujeitos com CCL não amnésico de múltiplos domínios eram mais prováveis de progredir para demência não doença de Alzheimer, e aqueles com CCL amnésico de múltiplos domínios convertiam principalmente para DA (Busse *et al.*, 2006). Por outro lado, resultados de uma coorte australiana mostraram que após 30 meses de seguimento o subtipo amnésico de domínio único do CCL evoluía tanto para DA quanto para demência não DA, e muitos pacientes desenvolviam DA a partir das formas não amnésicas do CCL (Fischer *et al.*, 2007). De acordo com esses dados prévios (Larrieu *et al.*, 2002; Monastero *et al.*, 2007; Pioggiosi *et al.*, 2006; Ritchie *et al.*, 2001) CCL definido dessa forma, como uma única entidade clínica, apresenta-se extremamente heterogêneo em termos etiológicos e desfecho.

Fatores associados a desfechos de CCL

A maior parte da literatura existente sobre este assunto são estudos em amostras clínicas. O genótipo da APOE 4 foi um forte preditor de progressão de CCL para DA no estudo realizado em Rochester (Petersen *et al.*, 1995). Os escores em testes específicos de memória foram preditores de progressão para DA em outros estudos (Flicker *et al.*, 1991; Tierney *et al.*, 2005). O nível geral de prejuízo funcional e dificuldades com tarefas específicas de vida diária, como julgamento e solução de problemas, discriminaram indivíduos com CCL que progrediram ou não para DA em três anos de seguimento (Daly *et al.*, 2000). Fatores de risco vascular (fibrilação atrial e folato sérico) predisseram progressão para demência, independentemente do prejuízo de memória (Ravaglia *et al.*, 2006). Num estudo de base populacional, sintomas de ansiedade predisseram progressão para demência, ao mesmo tempo foram entendidos como parte do processo neurodegenerativo (Palmer *et al.*, 2005).

A combinação de quatro medidas cognitivas (teste de modalidades símbolo dígito, evocação tardia de lista de 10 palavras, teste New York University de evocação tardia de parágrafo, escore total da ADAS-Cog) foi o que melhor determinou a progressão do CCL amnésico para DA em um estudo de coorte (Fleisher *et al.*, 2007). Atrofia hipocampal também foi descrita como preditora de conversão de CCL para demência (DeCarli *et al.*, 2007). Prejuízo de memória e atrofia hipocampal são descritos como parte do quadro clínico de DA e de CCL (Jack *et al.*, 1999), não sendo lógico descrever estes fatores como de risco independentes para CCL ou DA, mesmo que eles possam ser observados antes do diagnóstico destas condições.

No entanto, atrofia hipocampal ou entorrinal na ressonância magnética são os marcadores neurorradiológicos de conversão de CCL para demência mais frequentemente usados (Schott *et al.*, 2006). Sujeitos com CCL que convertem para DA durante dois anos de seguimento mostravam maior atrofia no córtex entorrinal esquerdo, giro temporal superior bilateral e giro frontal inferior direito (Bell-McGinty *et al.*, 2005). Da mesma forma, o estudo Rotterdam mostrou que volume do hipocampo e amígdala estavam fortemente associados a risco de demência em idosos cognitivamente intactos em seis anos de seguimento (den Heijer *et al.*, 2006). Atividade metabólica reduzida nos córtices temporoparietais ou no giro cingulado posterior demonstrada por PET foram associados a maior risco de progressão para demência (Arnaiz *et al.*, 2001; Drzezga *et al.*, 2003). A combinação do PET com desempenho de memória ou genótipo da APOEε4 confere maior grau de acurácia (>90%) (Mosconi *et al.*, 2004).

A identificação de verdadeiros fatores de risco para o desenvolvimento de CCL exigiria estudos prospectivos que iniciassem pelo menos na meia-idade; no entanto, existem poucos estudos assim. Apesar de evidente, é bom enfatizar que esses estudos estão todos diretamente relacionados aos critérios operacionais utilizados para CCL. Com a revisão dos critérios de CCL, e inclusão do conceito de DA prodromática, não há ainda estudos concluídos com tais parâmetros. Na Finlândia, um estudo prospectivo de longa duração demonstrou que CCL mais tarde na vida foi associado não a medidas contemporâneas de pressão sanguínea ou colesterol, mas a hipercolesterolemia e aumento da pressão sanguínea sistólica medidas previamente na meia-vida. Sintomas depressivos predisseram CCL ao longo de três anos na coorte Mayo. A precisa natureza da relação entre depressão, cognição e demência permanece ainda sem uma solução (Ganguli *et al.*, 2006a; Rapp *et al.*, 2006; Barnes *et al.*, 2006). Idade mais avançada e menor grau de educação foram associados a CCL em vários estudos (Kivipelto *et al.*, 2001; Ganguli *et al.*, 2004; Barnes *et al.*, 2006). Raça afro-americana, depressão, genótipo APOE4, atrofia cortical e infartos identificados por ressonância magnética cerebral associaram-se a CCL no *Cardiovascular Health Study* (Barnes *et al.*, 2006). Entretanto, o projeto Eugeiria não encontrou diferenças entre grupos com CCL e normais em relação a idade, sexo, educação, escores cognitivos, histórico familiar, medicações, exposição à anestesia, doença no ano anterior, depressão, genótipo APOE4 e hipoperfusão em imagens de SPECT (Ritchie *et al.*, 2001).

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano – LCR – trouxeram acréscimo importante de informação sobre predição de progressão como o peptídeo amiloide-B₁₋₄₂ (Shaw *et al.*, 2007), tau total, e tau fosforilada. Sujeitos com CCL com perfil de DA, baixos níveis de peptídeo amiloide-B₁₋₄₂ (B-amiloide₁₋₄₂), níveis elevados de tau total, tau fosforilada ou da relação B-amiloide₁₋₄₂ para tau tem valor preditivo para progressão de CCL para DA (Hansson *et al.*, 2006; Shaw *et al.*, 2009).

TRATAMENTO

A última década caracterizou-se por um grande número de ensaios clínicos com CCL amnésico testando a maioria das terapias disponíveis para DA (Petersen *et al.*, 2005; Feldman *et al.*, 2007; Thal *et al.*, 2005). Todos os inibidores da acetilcolinesterase foram avaliados e com uma exceção racial os resultados foram negativos (Petersen *et al.*, 2005; Feldman *et al.*, 2007; Thal *et al.*, 2005; Winblad *et al.*, 2008; Doody *et al.*, 2009). Um estudo com rivastigmina, dois com galantamina, e um com rofecoxibe falharam em alcançar as taxas de progressão antecipadas de CCL para DA e consequentemente tiveram que ser estendidos, resultando em falta de poder nos estudos (Feldman *et al.*, 2007; Thal *et al.*, 2005; Winblad *et al.*, 2008).

A donepezila no tratamento de CCL não demonstrou efetividade e esteve associada a maior taxa de efeitos adversos em uma revisão dos dois ensaios clínicos, duplo-cegos, randomizados que

compararam donepezila ao placebo (Birks & Flicker, 2006). O estudo cooperativo de doença de Alzheimer sugeriu um efeito terapêutico da donepezila para os primeiros 12 meses em todos os participantes com CCL e até 24 meses para os portadores do alelo e4 da apolipoproteína E (Petersen et al., 2005), mas o estudo havia sido desenhado para análises de efeito em 36 meses, tendo sido o desfecho negativo nesse período. Um ensaio subsequente com 48 meses não conseguiu replicar esses achados (Doody et al., 2009).

Uma outra publicação de dois estudos, com amostras de 990 e 1.058 indivíduos, avaliou a segurança e a eficácia da galantamina (16-24mg/dia) em melhorar a cognição e o funcionamento global em indivíduos com CCL, além da eficácia em retardar a conversão de CCL para demência. Não houve diferença entre os grupos que receberam placebo ou galantamina nas taxas de conversão dentro de um período de 24 meses. Houve melhora no desempenho em um dos testes neuropsicológicos utilizados (Digit Symbol Substitution Test) nas duas amostras. A galantamina foi geralmente bem tolerada. Um risco maior de mortalidade no grupo que recebeu galantamina foi inicialmente encontrado, mas a análise *post hoc* da coorte observou mais este risco (Winblad et al., 2008). Uma revisão anterior havia sugerido um efeito benéfico marginal derivado de dois estudos, mas não recomendava o uso de galantamina em indivíduos com CCL devido a associação não explicada do uso desta medicação com um excesso de taxa de mortalidade (Loy & Schneider, 2006). Em relação à rivastigmina, não foi encontrado um efeito significativo desta droga sobre a taxa de progressão de CCL para demência ou sobre a função cognitiva de 1.018 indivíduos com CCL seguidos por 48 meses em um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado. Outro achado dos estudos com anticolinesterásicos no CCL são as altas taxas de interrupção devido a efeitos adversos, quando comparado ao placebo.

A eficácia da vitamina E na prevenção da progressão de CCL para DA foi revisada em uma metanálise. O tempo de progressão para DA foi o principal desfecho avaliado. Não houve diferença entre a probabilidade de conversão para DA entre os sujeitos que utilizaram vitamina E ou placebo (Isaac et al., 2008). A suplementação de vitamina B₁₂ e exercícios aeróbicos durante um ano não foram efetivos em melhorar a cognição de 152 idosos com CCL residentes na comunidade (van Uffelen et al., 2008). Um pequeno, mas significativo, benefício na qualidade de vida de pacientes com CCL submetidos a programa de caminhadas foi observado em outro estudo, enquanto não foi observado nenhum efeito de suplementação de vitamina B₁₂ (van Uffelen et al., 2007).

Um ensaio clínico duplo-cego, controlado com placebo e com média de seguimento de seis anos realizado em cinco centros acadêmicos nos EUA avaliou a efetividade da *ginkgo biloba* em reduzir a incidência de demência de todas as causas e de DA em idosos normais e em idosos com CCL. Os autores concluíram que a dose diária de 120 mg de *Ginkgo biloba* não foi efetiva em reduzir a incidência de demência ou DA em idosos com cognição normal ou com CCL. Os critérios para definir CCL neste estudo foram: prejuízo em pelo menos 2 de 10 testes para cada domínio cognitivo (memória, linguagem, habilidades viso espaciais, atenção e função executiva) e escore global de 0,5 na escala CDR (DeKosky et al., 2008).

Se considerarmos o conceito de CCL com várias possíveis etiologias (Figura 64.2), o tratamento deveria focar a identificação e o tratamento de causas potencialmente tratáveis, especialmente entre as condições clínicas e psiquiátricas. Assim, o tratamento de doenças como hipotireoidismo e anemia; a interrupção de um determinado medicamento que pode causar comprometimento cognitivo; o tratamento de um transtorno psiquiátrico como a depressão; o controle de fatores de risco cerebrovascular, como DM, hipercolesterolemia e HAS; a correção de uma possível deficiência de vitamina B₁₂ ou folato seriam tratamentos para alguns tipos de CCL. Mesmo assim indivíduos com CCL por estas etiologias deveriam ser acompanhados longitudinalmente após o tratamento para avaliar o desempenho cognitivo.

Comprometimento Cognitivo Leve

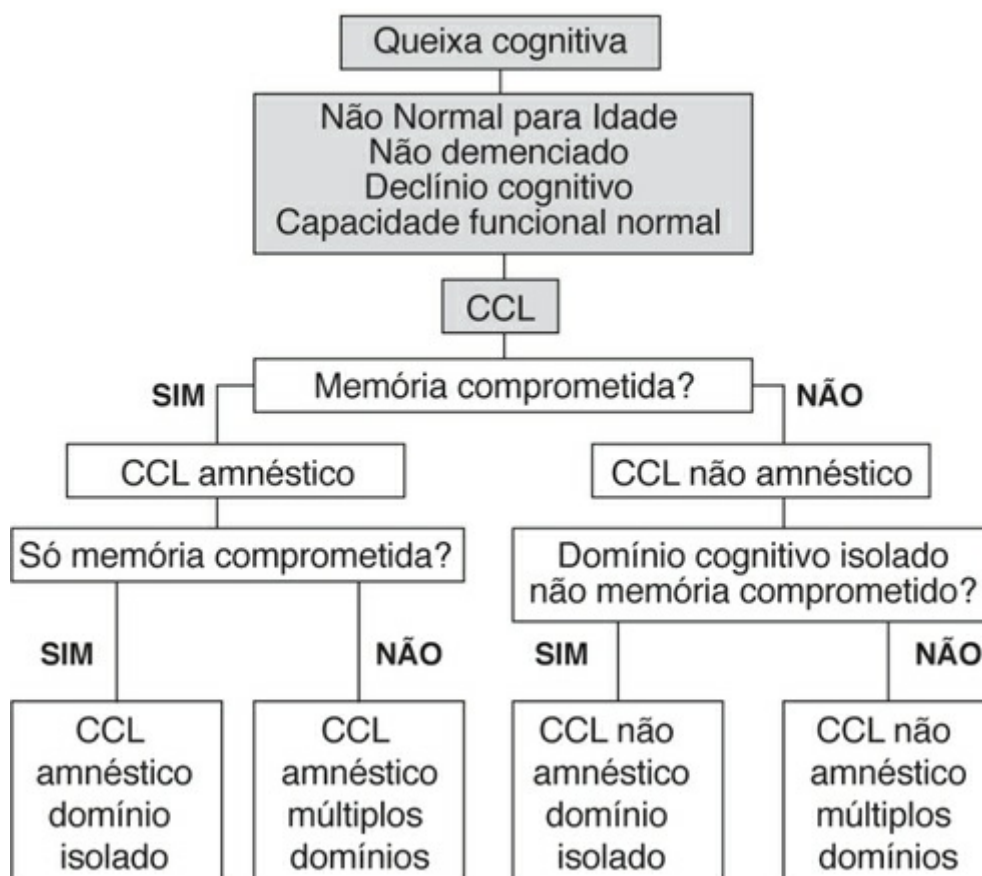


FIGURA 64.2 Desfecho suspeito de subtipos de CCL combinados com etiologia presumida.

No painel de especialistas do *International Working Group on Mild Cognitive Impairment*, realizado em 2004 (Winblad *et al.*, 2004), essa heterogeneidade de etiologias foi prevista. As estratégias relevantes para tratamento de CCL são limitadas a informações sobre manter hábitos de vida saudáveis. Em nível de cuidados primários à saúde, a intervenção é restrita à prevenção primária e ao manejo de fatores de risco para CCL e demência que são reconhecidamente modificáveis. Cuidados médicos especializados devem focar a exclusão de causas tratáveis de prejuízo cognitivo e o tratamento de sintomas psiquiátricos, se existirem, bem como realizar avaliação longitudinal para acompanhar o curso do desempenho cognitivo (Winblad *et al.*, 2004).

Com os novos critérios para CCL, conceitos de CCL na doença de Alzheimer e outras demências, os tratamentos mais específicos nos próximos anos deverão ser testados e novas perspectivas poderão surgir em termos de tratamentos farmacológicos na tentativa de intervir na progressão para demência.

REFERÊNCIAS

Albert, MS, Dekosky, ST, Dickson, D, Dubois, B, Feldman, HH, Fox, NC, Gamst, A, Holtzman, DM, Jagust, WJ, Petersen, RC, Snyder, PJ, Carrillo, MC, Thies, B, Phelps, CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3):270–279.

Arnaiz, E, Jelic, V, Almkvist, O, Wahlund, LO, Winblad, B, Valind, S, Nordberg, A. Impaired cerebral

glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*. 2001; 12:851–855.

Backman, L, Jones, S, Berger, AK, Laukka, EJ, Small, BJ. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *J Intern Med*. 2004; 256:195–204.

Barnes, DE, Alexopoulos, GS, Lopez, OL, et al. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:273–279.

Bell-McGinty, S, Lopez, OL, Meltzer, CC, Scanlon, JM, Whyte, EM, Dekosky, ST, Becker, JT. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2005; 62:1393–1397.

Bennett, D, Schneider, J, Bienias, J, Evans, D, Wilson, R. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer pathology and cerebral infarctions. *Neurol*. 2005; 64:834–841.

Bennett, DA, Wilson, RS, Schneider, JA, Evans, DA, Beckett, LA, Aggarwal, NT, Barnes, LL, Fox, JH, Bach, J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002; 59:198–205.

Birks, J, Flicker, L. Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19:3.

Bowen, J, Teri, L, Kukull, W, McCormick, W, McCurry, SM, Larson, EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*. 1997; 349:763–765.

Bozoki, A, Giordani, B, Heidebrink, JL, Berent, S, Foster, NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol*. 2001; 58:411–416.

Busse, A, Bischof, J, Steffl, G, et al. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic Criteria Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry*. 2003; 182:449–454.

Busse, A, Hensel, A, Guhne, U, Angermeyer, MC, Riedel-Heller, SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006; 67:2176–2185.

Chaves, ML, Camozzato, AL, Godinho, C, Piazenski, I, Kaye, J. Incidence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009; 22(3):181–187.

Coleman, RE. Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15:837–846.

Daly, E, Zaitchik, D, Copeland, M, Schmahmann, J, Gunther, J, Albert, M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol*. 2000; 57:675–680.

DeCarli, C, Frisoni, GB, Clark, CM, Harvey, D, Grundman, M, Petersen, RC, Thal, LJ, Jin, S, Jack, CR, Jr., Scheltens, P, Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol*. 2007; 64(1):108–115.

DeCarli, C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*.

2003; 2:15–21.

DeKosky, ST, Williamson, JD, Fitz Patrick, AL, Kronmal, RA, Ives, DG, Saxton, JA, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300(19):2253–2262.

den Heijer, T, Geerlings, MI, Hoebeek, FE, Hofman, A, Koudstaal, PJ, Breteler, MM. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:57–62.

Devanand, DP, Folz, M, Gorlyn, M, Moeller, JR, Stern, Y. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45:321–328.

Deweert, B, Lehericy, S, Pillon, B, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58:590–597.

Doody, RS, Ferris, SH, Salloway, S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2009; 72(18):1555–1561.

Drzezga, A, Lautenschlager, N, Siebner, H, Riemenschneider, M, Willoch, F, Minoshima, S, Schwaiger, M, Kurz, A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1104–1113

Dubois, B, Albert, ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2004; 3:246–248.

Dubois, B, Feldman, HH, Jacova, C, Dekosky, ST, Barberger-Gateau, P, Cummings, J, Delacourte, A, Galasko, D, Gauthier, S, Jicha, G, Meguro, K, O'brien, J, Pasquier, F, Robert, P, Rossor, M, Salloway, S, Stern, Y, Visser, PJ, Scheltens, P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8):734–746.

Feldman, HH, Ferris, S, Winblad, B, Sfikas, N, Mancione, L, He, Y, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. *Lancet Neurol*. 2007; 6(6):501–512.

Fischer, P, Jungwirth, S, Zehetmayer, S, Weissgram, S, Hoenigschnabl, S, Gelpi, E, Krampla, W, Tragl, KH. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 2007; 68:288–291.

Fisk, JD, Merry, HR, Rockwood, K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology*. 2003; 61:1179–1184.

Fleisher, AS, Sowell, BB, Taylor, C, Gamst, AC, Petersen, RC, Thal, LJ, Alzheimer's Disease Cooperative Study. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007; 68(19):1588–1595.

Flicker, C, Ferris, SH, Reisberg, B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. 1991; 41:1006–1009.

Frisoni, GB, Fratiglioni, L, Fastbom, J, Viitanene, M, Winblad, B. Mortality in nondemented subjects with

cognitive impairment: the influence of health-related factors. *Am J Epidemiol*. 1999; 150:1031–1044.

Galton, CJ, Patterson, K, Xuereb, JH, Hodges, JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000; 123:484–498.

Ganguli, M, Dodge, HH, Shen, C, et al. Mild cognitive impairment, amnesic type. *An epidemiologic study. Neurology*. 2004; 63:115–121.

Ganguli, M, Du, Y, Dodge, HH, et al. Depressive symptoms and cognitive decline in late life. A prospective epidemiologic study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:153–160.

Gauthier, S, Reisberg, B, Zaudig, M, et al. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006; 367(9518):1262–1270.

Graham, JE, Rockwood, K, Beattie, BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997; 349:1793–1796.

Gussekloo, J, Westendorp, RGJ, Remarque, EJ, Lagaay, AM, Heeren, TJ, Knook, DL. Impact of mild cognitive impairment on survival in very elderly people: cohort study. *BMJ*. 1997; 315:1053–1054.

Hanninen, T, Hallikainen, M, Tuomainen, S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106:148–154.

Hansson, O, Zetterberg, H, Buchhave, P, Londos, E, Blennow, K, Minthon, L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006; 5:228–234.

Hunderfund, AL, Roberts, RO, Slusser, TC, Leibson, CL, Geda, YE, Ivnik, RJ, Tangalos, EG, Petersen, RC. Mortality in amnesic mild cognitive impairment: a prospective community study. *Neurology*. 2006; 67:1764–1768.

Isaac, MG, Quinn, R, Tabet, N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2008. [CD002854].

Jack, CR, JR., Petersen, RC, Xu, YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1999; 52:1397–1403.

Kivipelto, M, Helkala, EL, Hanninen, T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001; 56:1683–1689.

Larrieu, A, Letenneur, L, Orgogozo, J, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002; 59:1594–1599.

Lopez, OL, Becker, JT, Klunk, W, et al. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades:I. *Neurology*. 2000; 55:1854–1862.

Lopez, OL, Jagust, WL, DeKosky, ST, et al. Prevalence and classification of MCI in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol*. 2003; 60:1385–1389.

- Loy, C, Schneider, L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 25(1), 2006. [CD001747].
- Luis, CA, Loewenstein, DA, Acevedo, A, Barker, WW, Duara, R. Mild cognitive impairment: directions for future research. *Neurology*. 2003; 61:438–444.
- Manly, JJ, Bell-McGinty, S, Tang, M-X, et al. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Arch Neurol*. 2005; 62:1739–1746.
- Monastero, R, Palmer, K, Qiu, C, Winblad, B, Fratiglioni, L. Heterogeneity in risk factors for cognitive impairment, no dementia: population-based longitudinal study from the Kungsholmen Project. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007; 15:60–69.
- Morris, JC, Storandt, M, Miller, JP, McKeel, DW, Price, JL, Rubin, EH, Berg, L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurology*. 2001; 58(3):397–405.
- Morris, JC. Mild cognitive impairment is early-stage Alzheimer disease: time to revise diagnostic criteria. *Arch Neurology*. 2006; 63(1):15–16.
- Morris, JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993; 43(11):2412–2414.
- Mosconi, L, Perani, D, Sorbi, S, Herholz, K, Nacmias, B, Holthoff, V, Salmon, E, Baron, JC, De Cristofaro, MT, Padovani, A, Borroni, B, Franceschi, M, Bracco, L, Pupi, A. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology*. 2004; 63:2332–2340.
- Palmer, K, Berger, A-K, Monastero, R, et al. Neuropsychiatric symptomatology in mild cognitive impairment: do anxiety and depressive-related symptoms predict progression to Alzheimer's disease? *Int Psychogeriatr*. 2005; 17(Suppl 2):170.
- Palmer, K, Wang, HX, Backman, L, Winblad, B, Fratiglioni, L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:436–442.
- Panza, F, D'Introno, A, Colacicco, AM, et al. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13:645–655.
- Parnetti, L, Lanari, A, Silvestrelli, G, Saggese, E, Reboldi, P. Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers. *Mech Ageing Dev*. 2006; 127:129–132.
- Patwardhan, MB, McCrory, DC, Matchar, DB, Samsa, GP, Rutschmann, OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET—a meta-analysis. *Radiology*. 2004; 231:73–80.
- Petersen, RC, Doody, R, Kurz, A, Mohs, RC, Morris, JC, Rabins, PV, Ritchie, K, Rossor, M, Thal, L, Winblad, B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001; 58:1985–1992.
- Petersen, RC, Roberts, RO, Knopman, DS, Boeve, BF, Geda, YE, Ivnik, RJ, Smith, GE, Jack, CR, Jr. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009; 66(12):1447–1455.

- Petersen, RC, Smith, GE, Ivnki, RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memoryimpaired individuals. *JAMA*. 1995; 273:1274–1278.
- Petersen, RC, Smith, GE, Waring, SC, Ivnik, RJ, Tangalos, EG, Kokmen, E. Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56:303–308.
- Petersen, RC, Stevens, JC, Ganguli, M, Tangalos, EG, Cummings, JL, DeKosky, ST. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56:1133–1142.
- Petersen, RC, Thomas, RG, Grundman, M, et al Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005; 352(23):2379–2388.
- Petersen, RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med*. 2004; 256:183–194.
- Pioggiosi, PP, Berardi, D, Ferrari, B. Occurence of cognitive impairment after age 90: MCI and other broadly used concepts. *Brain Res Bull*. 2006; 68:227–232.
- Rapp, MA, Schnaider-Beerli, M, Grossman, HT, et al, Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:161–167
- Ravaglia, G, Forti, P, Maioli, F, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 21:51–58.
- Reisberg, B, Ferris, S, de Leon, MJ, et al. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug DevRes*. 1988; 15(2–3):101–114.
- Ritchie, K, Artero, S, Touchon, J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. 2001; 56:37–42.
- Schott, JM, Kennedy, J, Fox, NC. New developments in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19:552–558.
- Shaw, LM, Korecka, M, Clark, CM, Lee, VM, Trojanowski, JQ. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6(4):295–303.
- Shaw, LM, Vanderstichele, H, Knapik-Czajka, M, et al Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009; 65(4):403–413.
- Solfrizzi, V, Panza, F, Colacicco, A. M. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004; 63:1882–1891.
- Tervo, S, Kivipelto, M, Hänninen, T, Vanhanen, M, Hallikainen, M, Mannermaa, A, Soininen, H. Incidence and Risk Factors for Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Three-Year Follow-Up

Study of Cognitively Healthy Elderly Subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2004; 17:196–203.

Thal, LJ, Ferris, SH, Kirby, L, Block, GA, Lines, CR, Yuen, E, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(6):1204–1215.

Tierney, MC, Szalai, JP, Snow, WG, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*. 1996; 46:661–665.

Tierney, MC, Yao, C, Kiss, A, et al. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*. 2005; 64:1853–1859.

Unverzagt, FW, Gao, S, Baiyewu, O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*. 2001; 57:1655–1662.

van Uffelen, JG, Chinapaw, MJ, Hopman-Rock, M, van Mechelen, W. The effect of walking and vitamin B supplementation on quality of life in community-dwelling adults with mild cognitive impairment: a randomized, controlled trial. *Qual Life Res*. 2007; 16(7):1137–1146.

van Uffelen, JG, Chinapaw, MJ, van Mechelen, W, Hopman-Rock, M. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2008; 42(5):344–351.

Winblad, B, Gauthier, S, Scinto, L., Feldman, H, Wilcock, GK, Truven, L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008; 70(22):2024–2035.

Winblad, B, Palmer, K, Kivipelto, M, et al. Mild cognitive impairment – Beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256:240–246.

CAPÍTULO 65

Demências

Sonia Maria Dozzi Bruck e Antonio Eduardo Damin

A definição de demência tem sido publicada em vários compêndios, mas as mais utilizadas são as fornecidas pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* nas versões III revisada e IV (DSM-III-R e DSM-IV). Nas recomendações sobre o diagnóstico de doença de Alzheimer, realizado por membros do Departamento Científico de Neurologia do Envelhecimento e Cognição da Academia Brasileira de Neurologia, estes dois critérios são sugeridos para o diagnóstico de demência (Nitrini *et al.*, 2005).

Basicamente, demência é uma condição adquirida, que representa um decréscimo em relação ao nível cognitivo prévio do indivíduo e com comprometimento das funções sociais e funcionais, em geral com memória e outras funções acometidas (Tabela 65.1). O DSM-IV abandonou a divisão de distúrbio mental orgânico; esta seção foi dividida em *delirium*, demência e distúrbios cognitivos amnésicos e outros; e distúrbios resultantes de uma condição clínica geral. Recentemente tem-se discutido se o uso do termo demência é o mais apropriado, pelo peso imputado à própria palavra. Em relação a esses critérios, a necessidade de comprometimento de memória, retiraria uma parcela de pacientes do diagnóstico; por exemplo, naquelas demências em que o comprometimento da memória não está presente nas fases iniciais, como na demência frontotemporal ou na demência com Corpos de Lewy.

Tabela 65.1

Critérios para demência segundo o DSM-IV

- A. O desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados por 1 e 2
 - 1. Comprometimento da memória
 - 2. Um (ou mais) dos seguintes distúrbios:
 - (a) Afasia
 - (b) Apraxia
 - (c) Agnosia
 - (d) Distúrbio das funções executivas
- B. Alteração significativa na atividade social ou profissional, representando declínio
- C. Demência pode ser etiológicamente relacionada a uma condição médica geral, ao efeito persistente de uso de substância (incluindo exposição a toxinas), ou à combinação desses fatores
- D. Os déficits não ocorrem exclusivamente durante episódio de *delirium*

As demências são problema de saúde pública, uma vez que representa altos gastos diretos (aposentadoria, internações, custos de medicação) e indiretos (p. ex., retirada de cuidadores do trabalho).

As demências podem ser divididas por diferentes categorizações:

- degenerativas e não degenerativas
- corticais e subcorticais
- precoce (início antes dos 65 anos de idade) e tardio (após os 65 anos)
- potencialmente tratáveis e irreversíveis
- rapidamente progressivas e lentamente progressivas

Muito frequentemente essas categorias podem se apresentar num mesmo paciente; por exemplo, doença de Alzheimer (degenerativa), de início precoce (antes dos 65 anos), acompanhada por hipotireoidismo (condição que corrobora para o déficit cognitivo e potencialmente tratável). Alguns tipos de demência predominam num grupo etário mais jovem (p. ex.: a demência frontotemporal) e outras em idade mais avançada, o protótipo é a doença de Alzheimer (DA).

EPIDEMIOLOGIA DAS DEMÊNCIAS

Em revisão sistemática do período 1994 a 2000, publicada em 2007 ([Lopes et al., 2007](#)), em que foram analisados 42 artigos selecionados, de todos os continentes, foram observadas prevalências variadas, dependendo do país e da localização geográfica dentro do país. A taxa média entre idosos com idade igual ou superior a 65 anos foi 2,2% na África, 5,8% na Ásia, 6,2% na América do Norte, 7,1% na América do Sul, até 8,9% na Europa. É interessante realçar que a prevalência de demência aumentou com a idade em todas as regiões, exceto na América do Norte, sendo que no grupo de idade superior a 100 anos houve diminuição em relação ao grupo de idosos mais jovens. Em estudos mais recentes ([Vas et al., 2001](#)), como na Índia, a prevalência de demência foi de 0,43% nos indivíduos acima de 40 anos e 2,44% ao considerarem os com 65 anos ou mais. No Japão, na zona rural, a prevalência de demência foi de 11%, sendo a causa mais frequente, a DA (7% dos indivíduos acima de 64 anos). Na Espanha, também na zona rural, a prevalência foi de 9,4%, tendo sido a DA responsável por 69,1% dos casos. Numa análise crítica dos estudos realizados na China ([Dong et al., 2007](#)), foi observada uma prevalência de DA de 1,6% dos sujeitos com idade igual ou superior a 60 anos, sendo de 3,2 % entre os analfabetos.

Em análise de dados coletados na América do Sul, a prevalência média de demência foi de 7,1%, sendo maior entre analfabetos (11%) ([Nitrini et al., 2009](#)). Este dado repete-se na maior parte dos estudos, em que existe uma prevalência maior entre os não alfabetizados. Provavelmente, esse achado justifica-se pela maior reserva cerebral e cognitiva, retardando o aparecimento de demência para idades mais elevadas, e, também, pela concomitância de baixo nível educacional a baixos níveis socioeconômicos, limitado acesso ao tratamento de fatores de risco para doenças vasculares e outras doenças sistêmicas ou carenciais.

DEMÊNCIAS DEGENERATIVAS OU IRREVERSÍVEIS

A causa mais comum de demência degenerativa é a DA. Caracteriza-se pelo início insidioso de comprometimento da memória (com déficit predominante de aprendizado de novas informações), seguindo-se alterações nas funções executivas, visuoespaciais e de linguagem. Inicia-se mais frequentemente após os 65 anos; portanto é, caracteristicamente, uma demência de início tardio.

Patologicamente caracteriza-se por degeneração neuronal, secundária ao acúmulo de proteínas anômalas, levando à formação das placas senis (proteína beta-amiloide insolúvel) e os novos neurofibrilares (proteína tau hiperfosforilada) ([Gomez-Isla et al., 2008](#)).

Atualmente a DA é diagnosticada baseada nos critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

(NINCDS-ADRDA), publicados em 1984 (McKhann *et al.*), na tentativa de uniformizar o diagnóstico; porém, este se baseia na perda cognitiva suficiente para ter um comprometimento funcional e nas atividades sociais em relação ao nível prévio do indivíduo, pressupondo então o quadro demencial, desde que outras causas de comprometimento cognitivo sejam afastadas. Alguns autores têm procurado adiantar o diagnóstico para um período anterior ao da gravidade suficiente para demência. Para tal, têm sido proposto que se utilizem marcadores fisiopatológicos (dosagem de beta-amiloide, proteínas tau e fosfo-tau no líquido cefalorraquidiano; PET com PIB – (um radioligante ao amiloide cerebral) e topográficos (ressonância magnética com atrofia do lobo temporal medial e PET com fluorodeoxiglicose demonstrando hipometabolismo nas regiões temporoparietais) (Dubois *et al.*, 2010). Este tipo de abordagem proposta necessitará de maiores avaliações, provavelmente servirá em pesquisas, principalmente de drogas modificadoras do curso da doença, não sendo aplicável em termos de saúde pública.

A segunda causa de demência de causa degenerativa em idosos é a demência com corpos de Lewy (DCL). Em estudos neuropatológicos a DCL aparece com uma frequência de 15 a 20% de todas as necrópsias em idosos (McKeith *et al.*, 2004). Em estudos populacionais a prevalência de DCL varia de 2,8 a 30,5% dentre os quadros de demência. No Brasil, no estudo epidemiológico realizado na cidade de Catanduva, a DCL foi diagnóstica em 1,7% dos casos de demência (Herrera *et al.*).

A DCL tem como características histopatológicas os corpos de Lewy intracelulares e neuritos de Lewy com a presença abundante de placas senis e esparsos novos neurofibrilares (McKeith *et al.*, 2004). A característica central – demência – é essencial para o diagnóstico de provável ou possível. O perfil cognitivo mescla características corticais e subcorticais. Predominam desde o início, déficits de atenção, funções executivas e funções visuoespaciais. A memória pode estar comprometida de modo mais leve, nos casos iniciais. Outras características frequentes e importantes para o diagnóstico são as alucinações, flutuações da cognição e o parkinsonismo. Considera-se conveniente o período de um ano entre o início da demência e o parkinsonismo para o diagnóstico de DCL, diferenciando-a da Doença de Parkinson com demência em que o quadro motor precede em anos o comprometimento cognitivo (McKeith *et al.*, 2005).

DEMÊNCIAS NÃO DEGENERATIVAS E/OU POTENCIALMENTE REVERSÍVEIS

A causa mais frequente de demência não degenerativa ou de demência secundária é a doença vascular cerebral. Os achados para demência vascular variam entre os estudos e entre países.

A demência vascular (DV) é muito frequente em países em que o controle dos fatores de risco para doenças vasculares é escasso, e também no oriente, com prevalências de até 50% no Japão e China. Nos estudos, representa 15 a 20% de todos os casos de demência em séries de vários países (Román, 2004). Em estudo populacional brasileiro, sua prevalência entre idosos foi de 9,4% (Herrera *et al.*, 2002).

A DV seria o estágio final do comprometimento cognitivo vascular (CCV), termo mais abrangente, que visa estabelecer o diagnóstico antes do aparecimento da demência. O quadro clínico do CCV depende do calibre dos vasos acometidos e dos territórios de irrigação afetados (Román, 2004). Várias lesões podem levar ao quadro (Tabela 65-2).

Tabela 65.2

Mecanismos que levam ao comprometimento cognitivo vascular

1. Multi-infartos

Infartos grandes completos e múltiplos, de localização córtico-subcorticais, em geral com infarto incompleto envolvendo a substância branca.

2. Infartos estratégicos

Infarto único, frequentemente lacunar, com danos em áreas funcionalmente críticas do cérebro (giro angular, tálamo, prosencéfalo basal, territórios de artéria cerebral posterior e cerebral anterior)

3. Doença de vasos pequenos

Subcortical:

Doença de Binswanger

Cadasil

Demência lacunar ou estado lacunar

Lacunas múltiplas com infartos incompletos extensos perifocais

Cortical e subcortical:

Angiopatia hipertensiva e arteriolesclerótica

Angiopatias amiloides

Doença do colágeno com demência

4. Hipoxia-isquemia

Encefalopatia difusa anóxica-isquêmica

Lesão restrita devida à vulnerabilidade seletiva (hipocampo)

Infarto incompleto de substância branca

Infarto de zonas fronteiriças

5. Hemorragia cerebral

Hematoma subdural traumático

Hemorragia subaracnoide

Hematoma cerebral

Trombose venosa

6. Outros mecanismos ou combinação dos supracitados

Com a prevenção primária e secundária de fatores de risco para doenças vasculares, a DV, ou melhor, o CCV pode ser considerado também uma demência potencialmente reversível, ou pelo menos, potencialmente estabilizável.

Além da DV outras causas não degenerativas são: pós-trauma cranioencefálico, pós-infecciosa, por carências vitamínicas, de causas metabólicas entre outras.

Muitas dessas demências são consideradas potencialmente tratáveis ou reversíveis. Vários trabalhos têm verificado sua prevalência. Cummings & Benson revisaram sete séries de casos e acharam algumas causas principais de demências potencialmente reversíveis: desordens metabólicas, hidrocefalia obstrutiva, infecções, condições tóxicas, hematomas subdurais, neoplasias. Entre 5 e 47% dos pacientes com diagnóstico de demência tinham uma causa potencialmente reversível. Outras causas podem ser consideradas, como desordens intracranianas (hematoma subdural, tumor), doenças sistêmicas (vasculites, insuficiência hepática, insuficiência renal, déficits vitamínicos) e desordens psiquiátricas (depressão). Outros estudos verificaram diferentes prevalências, dependendo da época em que cada estudo foi realizado, com diferentes possibilidades diagnósticas, e também há variação quanto ao tipo de estudo, se populacional ou em centro de referência de distúrbios cognitivos.

Clarfield, num primeiro artigo, em 1988, observou uma prevalência de 11% de quadros reversíveis, enquanto em 2003 esta prevalência diminuiu para menos de 1%. Provavelmente, isso ocorreu devido à

melhor investigação, à precocidade do diagnóstico e ao melhor conhecimento de causas que possam levar a quadros de comprometimento cognitivo.

Em um estudo que avaliou 1.000 pacientes, os autores verificaram uma condição potencialmente reversível em 19% e uma potencialmente reversível condição concomitante em 23% dos casos ([Hejl et al., 2002](#)).

No Brasil, no que se refere a estudos realizados em serviços de referência em distúrbios cognitivos, temos diferentes prevalências entre as etiologias que podem levar a demências secundárias, dependendo da faixa etária estudada e do local de referência. Silva e Damasceno observaram que, de 261 casos de demência diagnosticados, 11,9% eram secundários à demência hidrocefálica (hidrocefalia de pressão normal e hidrocefalia aguda) e 4,6% secundários à TCE. Vale e Miranda observaram que, dentre 186 pacientes, 8,6% dos casos eram secundários ao álcool; 5,38% secundários à hidrocefalia de pressão normal; 3,76% secundários a traumatismos cranioencefálicos; e 2,15% secundários à neurolues, entre outros. Em outro estudo que buscou identificar demências de causas potencialmente reversíveis, observou-se que, dentre 275 pacientes, 28 casos (8%) foram considerados como tal, sendo o diagnóstico mais frequente o de neurosífilis (nove casos). Fujihara e colaboradores verificaram que, de 141 pacientes com demência pré-senil, as causas secundárias mais prevalentes foram: traumatismo cranioencefálico (9,2%); secundária ao álcool (5%); hidrocefalia de pressão normal (4,2%). No Consenso da Academia Brasileira de Neurologia sugere-se que seja realizada uma ampla investigação para afastarem-se causas secundárias e tratáveis, além de exames de imagem, tomografia de crânio e, se possível ressonância magnética ([Nitrini et al., 2005](#)).

As principais causas estão listadas a seguir:

- Deficiência de vitamina B12 e folato
- Hipotireoidismo
- Depressão (pseudodemência)
- Doenças infecciosas (sífilis, tuberculose)
- Hidrocefalia de pressão normal
- Tumores
- Hematoma subdural
- Intoxicação medicamentosa
- Álcool
- Insuficiência renal, hepática, pulmonar
- Insuficiência adrenal
- Hiperparatireoidismo
- Vasculites

Podemos considerar que a reversibilidade do quadro cognitivo dependerá da precocidade do diagnóstico, da idade do paciente e da gravidade do quadro cognitivo. Portanto, deve-se realizar investigação ampla nos pacientes, afastando-se causas tratáveis de demência.

Outra causa de comprometimento cognitivo é a encefalite límbica, anteriormente ligada a quadros paraneoplásicos, recentemente descrita junto a alterações de anticorpos específicos, como contrarreceptores NMDA, anticorpos de potássio voltagem dependentes.

DEMÊNCIAS DE INÍCIO PRECOCE

Este tipo de demência caracteriza-se pelo início antes do 65 anos de idade. Esta divisão foi convencional, baseando-se na idade em que as pessoas se aposentam. Em alguns estudos ainda recebe o nome de pré-senil. Existem poucos estudos de prevalência; porém, todos são unânimes nos achados de que a prevalência é mais baixa nas faixas etárias mais precoces. No estudo de Harvey,

realizado no Reino Unido, a prevalência foi de 54 por 100.000 entre 30 e 65 anos; e de 98 por 100.000 entre 45 e 65 anos. Neste estudo o diagnóstico mais comum foi de DA, seguida por demência vascular (DV) e degeneração lobar frontotemporal (DLFT). Em estudo realizado no Japão, a causa mais frequente foi de demência vascular ([Hodges, 2001](#)).

Sempre que se suspeita do diagnóstico de demência de início precoce, torna-se premente uma investigação ampla de possíveis causas reversíveis, principalmente metabólicas, infecciosas e de doenças autoimunes. Deve-se na investigação, sempre incorporar o teste para o vírus da imunodeficiência adquirida e o exame de líquido cefalorraquidiano. Entre 235 pacientes acompanhados na *Mayo Clinic* com idades entre 17 e 45 anos, as principais causas encontradas foram degenerativas (demência frontotemporal, doença de Huntington e outras) e autoimunes ou inflamatórias (esclerose múltipla, encefalopatia autoimune, lúpus) ([Rossor et al., 2010](#)). Vale ressaltar que 18,7% dos pacientes permaneceram sem um diagnóstico definido da causa da demência, apesar de uma extensa investigação, comprovando que nos casos precoces o diagnóstico pode ser bastante difícil ([Kelley et al., 2008](#)).

HISTÓRICO CLÍNICO E EXAME NEUROLÓGICO

Para determinarmos a etiologia do comprometimento cognitivo, o histórico clínico e o exame neurológico são de extrema importância. Ao contrário de outras doenças, em que o paciente pode relatar com precisão seus sintomas, nos casos de déficits cognitivos o histórico deve ser avaliado tanto do ponto de vista do paciente quanto do relato do acompanhante, de preferência alguém que more ou conviva com o paciente e que seja capaz de avaliar o momento atual com épocas anteriores ao início do distúrbio. Pacientes com dificuldades de memória e linguagem podem ser incapazes de relatar adequadamente seus problemas; além disso, muitos pacientes não percebem sua condição (anosognosia).

O processo de entrevista com o informante consiste na abordagem inicial junto com o paciente e, após, sempre que possível entrevistá-lo na ausência do paciente, já que o informante pode ficar inibido em falar das dificuldades na presença do paciente, principalmente quando há alterações comportamentais como desinibição ou hipersexualidade, e também para evitar um demasiado estresse do paciente com demências em fases moderadas, que pode se agitar ao ouvir o relato da extensão de seus déficits cognitivos.

Na anamnese com o paciente é importante notar sua fluência ao falar, se a linguagem tem pausas, anomias, apraxias de fala, agramatismos. Além da linguagem poderemos adquirir impressão sobre a memória, através de suas queixas sobre aquisições de novas memórias, seus relatos autobiográficos e a presença de confabulações.

São de extrema importância os modos de início e de evolução do comprometimento cognitivo. Em sua maior parte as demências têm início e evolução insidiosos; quanto à demência vascular, pode ter um início abrupto. Se o início for abrupto, devem-se notar as circunstâncias do início (acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnóidea, encefalite ou se ocorreu durante internação). Muitas vezes há uma falsa associação dos familiares a um início abrupto de uma doença que vinha se desenvolvendo de forma insidiosa e o paciente conseguia de alguma forma compensar os déficits e, deste modo, o início é associado a algum estresse emocional importante ou a outras doenças.

O modo de evolução pode sugerir possíveis causas, como se estático, podemos pensar em um acidente vascular cerebral ou encefalite; se progressivo, uma doença degenerativa deve ser aventada. Se progressivo, o tempo de evolução é importante, para diferenciar das demências rapidamente progressivas (semanas ou meses), por exemplo, doenças priônicas; de doenças classicamente de evolução crônica, como a DA, a DFT, a DCL, entre outras.

Os antecedentes pessoais devem ser exaustivamente verificados, como doenças neurológicas prévias (epilepsia, AVE, encefalites, hemorragias meníngeas); doenças sistêmicas (vasculites, hepatopatia, doenças tireoidianas, síndromes mal-absortivas, hipertensão arterial, dislipidemia); doenças infecciosas (hepatites, HIV, sífilis); medicações utilizadas, principalmente as com ação anticolinérgica (antidepressivos – amitriptilina, nortriptilina, paroxetina; antipsicóticos – clozapina, tioridazina, olanzapina, clorpromazina; agentes gastrointestinais – atropina, hiosciamina; agentes para incontinência urinária – oxibutinina, tolterodina). É importante o consumo de álcool para quadros como a encefalopatia de Wernicke e síndrome de Korsakoff.

Outro ponto de extrema importância é a avaliação das atividades de vida diária; as básicas e as instrumentais. Como básicas consideramos: alimentação, vestir-se, higiene; como instrumentais, tarefas mais complexas, como preparar um lanche, controlar dinheiro, comentar notícias, capacidade de lidar com equipamentos eletrônicos etc. Pode-se fazer essa avaliação por meio de questionários estruturados ou de forma mais aberta, perguntando que tipo de atividades o paciente possuía e que atividades tem ou é capaz de realizar no seu cotidiano atualmente. O importante é considerar o declínio em relação ao funcionamento prévio.

O exame neurológico é um dos pontos fundamentais para o diagnóstico das demências, e deve ser sistematizado de modo a cobrir todas as funções (Haerer, 1992):

- Atitude/fácies.
- Equilíbrio estático e dinâmico.
- Motricidade – trofismo, inspeção, palpação, tônus, força muscular, coordenação, presença de movimentos involuntários e reflexos.
- Sensibilidade – tátil, dolorosa, profunda e, se possível, térmica.
- Linguagem.
- Praxias – imitação de gestos sem sentido, imitação de gestos com sentido, realização de ação com objetos.
- Gnosias – visual, tátil, auditiva.
- Funções neurovegetativas – principalmente incontinência urinária e hipotensão postural.
- Nervos cranianos.

Após a avaliação neurológica deve-se proceder à avaliação cognitiva, normalmente realizada com testes breves de rastreio cognitivo, como minixame do estado mental, bateria breve de rastreio cognitivo, bateria do CERAD, dentre outros.

Deve-se proceder a uma avaliação ampla para afastar causas tratáveis de demência e exames que sugiram determinada etiologia neurodegenerativa, como a atrofia temporal medial (na DA) ou atrofia do polo temporal anterior (demência semântica); SPECT e PET, com padrões sugestivos de acordo com aqueles já descritos.

Para a avaliação das demências é de fundamental importância o conhecimento amplo de suas possíveis causas, tentando-se fazer o diagnóstico o mais precocemente possível.

REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D.C.; 1994.

Bowler, JV, Hachinski, V. Vascular Cognitive Impairment. New York: Oxford University Press, 2003.

Brayne, C, Zaccai, J, McCracken, C. Epidemiology of dementia with Lewy bodies. In: O'Brien J, McKeith I, Ames D, Chiu E, eds. *Dementia with Lewy bodies*. London: Taylor & Francis, 2006.

- Clarfield, AM. The decreasing prevalence of reversible dementias an update. Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003; 163:2219–2229.
- Cummings, JL, Benson, DF. *Dementia: A Clinical Approach.* Boston: Butterworths, 1983.
- Dong, MJ, Peng, B, Lin, XT, et al. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980-2004. *Age Ageing.* 2007; 36:619–624.
- Dubois, B, Feldman, HH, Jacova, C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2010; 74:42–49.
- Dubois, B, Feldman, HH, Jacova, C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9:1118–1127.
- Fujiyama, S, Brucki, SMD, Rocha, MSG, et al. Prevalence of presenile dementia in a tertiary outpatient clinic. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62:592–595.
- Gascón-Bayarri, J, Reñe, R, Del Barrio, JL, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology.* 2007; 28:224–234.
- Gomez-Isla, T, Spires, T, Calignon, A, Hyman, BT, Neuropathology of Alzheimer's disease. Duyckaerts, C., Litvan, I, eds. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 89. Ed. Elsevier, 2008.
- Haerer, AF. De Jong's The Neurologic examination, 5. ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992.
- Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years.
- Hejl, A, Høgh, P, Waldemar, G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73:390–394.
- Herrera, E, Caramelli, P, Silveira, AS, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002; 16:103–108.
- Hodges, JR. *Early-onset dementia: a multidisciplinary approach*, 1. ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- Kelley, BJ, Boeve, BF, Josephs, KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol.* 2008; 65:1502–1508.
- Lopes, MA, Hototian, SR, Reis, GC, et al. Systematic review of dementia prevalence. 1994 a 2000. *Dem & Neuropsychol.* 2007; 3:230–240.
- Mahler, ME, Cummings, JL, Benson, DF. Treatable dementias. *West J Med.* 1987; 146:705–712.
- McKeith, I, Mintzer, J, Aarsland, D, et al. Dementia with Lewy Bodies. *Lancet Neurol.* 2004; 3:19–29.
- McKeith, IG, Dickson, DW, Lowe, J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology.* 2005; 65:1863–1872.

- McKhann, G, Drachman, D, Folstein, M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34:939–944.
- Nitrini, R, Bottino, CM, Alcala, C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009; 21:622–630.
- Nitrini, R, Caramelli, P, Bottino, CMC, et al. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil. Critérios diagnósticos e exames complementares. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63:713–719.
- Panegyres, PK, Frencham, K. Course and causes of suspected dementia in young adults. A longitudinal study. *Am J Alzheimer Dis Other Dement*. 2007; 22:48–56.
- Román, GC, Tatemichi, TK, Erkinjuntti, T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*. 1993; 43:250–260.
- Román, GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sciences*. 2004; 226:49–52.
- Rossor, MN, Fox, NC, Mummery, CJ, et al. The diagnosis of Young-onset dementia. *Lancet Neurol*. 2010; 9:793–806.
- Silva, DW, Damasceno, BP. Demência na população de pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60:996–999.
- Takada, LT, Caramelli, P, Radanovic, M, Anghinah, R, Hartmann, APBJ, Guariglia, CC, Bahia, VS, Nitrini, R. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic in a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61:925–929.
- Vale, FAC, Miranda, SJC. Clinical and demographic features of patients with dementia attended in tertiary outpatient clinic. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60:548–552.
- Vas, CJ, Pinto, C, Panikker, D, et al. Prevalence of dementia in an urban Indian population. *Int Psychogeriatr*. 2001; 13:439–450.
- Wada-Isoe, K, Uemura, Y, Suto, Y, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology*. 2009; 32:101–106.

CAPÍTULO 66

Doença de Alzheimer

Paulo Caramelli

O rápido processo de transição demográfica por que o Brasil tem passado nas últimas décadas torna inúmeras doenças crônicas comuns no envelhecimento condições de grande relevância para a saúde pública e a prática clínica em nosso País. Nesse contexto, a doença de Alzheimer (DA) é tema de especial importância para o neurologista, dada sua elevada prevalência e as manifestações clínicas, que abrangem amplo espectro de alterações cognitivas e comportamentais, com consequente comprometimento funcional.

HISTÓRICO

Em novembro de 1901, a paciente Auguste D., de 51 anos, foi admitida no Hospital de Frankfurt com sintomas que compreendiam ideias delirantes, dificuldades de nomeação, compreensão oral e de escrita, déficit de memória, desorientação no tempo e no espaço, além de prejuízo de sua autonomia. O psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer avaliou-a do ponto de vista clínico e, em 1906, teve a oportunidade de estudar as alterações de seu encéfalo em exame anatomopatológico *post mortem*. Nesse mesmo ano, Alzheimer apresentou em um evento científico suas observações clinicopatológicas a respeito do caso, que foram publicadas sob forma de artigo em 1907.

Alzheimer descreveu a ocorrência de placas senis no cérebro da paciente, lesões já descritas anteriormente no tecido cerebral de pacientes falecidos com a então denominada “demência senil”, conhecida tanto do ponto de vista clínico quanto patológico desde o final de século XIX. Além disso, ele descreveu pela primeira vez o acúmulo de fibrilas no interior dos neurônios, lesões que posteriormente foram denominadas emaranhados neurofibrilares.

Foi essa aparente distinção neuropatológica observada no caso de Auguste D., aliada à idade de início mais precoce daquela observada nos casos de demência senil, que provavelmente justificou o emprego do epônimo “doença de Alzheimer” para casos com tais características clinicopatológicas. Esse epônimo foi proposto pelo Prof. Emil Kraepelin, renomado professor de Psiquiatria na Alemanha e diretor do instituto em que Alzheimer trabalhava em Munique. Kraepelin foi o autor de um importante livro dedicado à especialidade, em cuja edição de 1910 o termo doença de Alzheimer aparece pela primeira vez.

A distinção entre demência senil e demência pré-senil ou DA permaneceu por muitas décadas. A partir de meados do século XX, estudos clinicopatológicos avaliando grandes séries de casos de demência demonstraram semelhanças clínicas e neuropatológicas entre as duas condições. Com o tempo, o termo DA passou a ser empregado para classificar os casos de demência degenerativa que apresentavam acúmulo de placas senis e de emaranhados neurofibrilares, independentemente da idade de início dos sintomas.

Na década de 1970 começaram a ser publicados estudos epidemiológicos demonstrando a importância da DA para a saúde pública. Nos últimos 30 anos houve substanciais avanços no

conhecimento da epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da DA. O crescimento das pesquisas na área ao longo deste tempo pode ser ilustrado pela quantidade de publicações de trabalhos científicos em periódicos indexados. O número de trabalhos publicados em revistas indexadas pelo sistema Medline com a palavra-chave doença de Alzheimer entre 1º de janeiro de 1970 e 31 de dezembro de 1979 foi de 366, passando para 47.970 artigos publicados entre janeiro de 2000 e dezembro de 2010, o que corresponde a um crescimento de 131 vezes em 30 anos. Essas cifras fazem da DA uma das doenças mais pesquisadas na atualidade.

EPIDEMIOLOGIA

A DA é a forma mais frequente de demência em idosos e sua prevalência aumenta de modo expressivo com a idade. Estudos epidemiológicos realizados em diversos países mostram de modo consistente que as taxas de prevalência de demência em geral e da DA em particular dobram a cada cinco anos a partir dos 60 anos. Esta também é a realidade no Brasil e em outros países latino-americanos. No caso do Brasil, dois estudos de base populacional concluíram que a DA foi responsável por 55,1% dos casos de demência identificados em uma coorte de 1.656 idosos com 65 anos ou mais e por 59,8% dos casos em uma coorte de 1.563 pessoas com idade acima de 60 anos. A prevalência da doença aumentou de forma significativa com a idade, passando de 0,16% entre os indivíduos com idades de 65 a 69 anos para 23,4% na faixa etária de 85 anos ou mais.

Com relação à América Latina, um trabalho colaborativo recente, reunindo dados de oito estudos epidemiológicos realizados em seis países latino-americanos (incluindo os dois estudos brasileiros citados), confirma que a DA é a etiologia mais frequente de demência no continente, com taxas variando de 49,9% na Venezuela a 84,5% no Chile.

A incidência de DA também se eleva de modo significativo com a idade, o que é confirmado por dois trabalhos brasileiros. No primeiro deles, foi encontrada incidência anual de 7,7 casos/1.000 habitantes. Em estudo mais recente a taxa de incidência anual foi ainda mais elevada, de 14,8 casos/1.000.

Os estudos epidemiológicos demonstram que o avançar da idade é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da DA. No entanto, outros fatores de risco são descritos. Tanto características adquiridas ao longo da vida, quanto histórico familiar e fatores genéticos (que serão descritos a seguir) estão relacionadas à ocorrência da doença.

Dentre os fatores adquiridos destacam-se hipertensão arterial, obesidade, níveis elevados de LDL e baixos de HDL colesterol na meia-idade, diabetes melito, níveis elevados de homocisteína, tabagismo e traumatismo cranioencefálico. Chama a atenção a participação de condições vasculares, que não apenas estão relacionadas aos processos fisiopatológicos da DA, como condicionam maior risco para a ocorrência de lesões cerebrovasculares, que podem exercer efeito sinérgico às lesões degenerativas e assim contribuir para a expressão clínica da demência.

Outros fatores, por sua vez, são considerados protetores contra o desenvolvimento da doença, como alta escolaridade, atividade intelectual produtiva, atividade física, e fatores alimentares, como a dieta Mediterrânea. Os efeitos da escolaridade e da atividade intelectual se baseiam na denominada “reserva cognitiva”, habilidade de processar estratégias cognitivas alternativas e recrutar redes neurais análogas a fim de compensar os déficits resultantes das alterações patológicas da DA e que atuaria como fator protetor ao postergar o início dos sintomas.

GENÉTICA

A grande maioria dos casos de DA é de ocorrência esporádica. Formas familiares, em que há padrão

de herança autossômica dominante, também são descritas, perfazendo, no entanto, menos de 5% do total de casos da doença. Nestes indivíduos, já foram identificadas mutações nos cromossomos 1, 14 e 21, condicionando início dos sintomas usualmente antes dos 65 anos (DA pré-senil), mais frequentemente antes dos 60 anos. O gene que codifica a proteína precursora do amiloide encontra-se no cromossomo 21, e a síndrome de Down, em que há trissomia deste cromossomo, leva ao desenvolvimento de alterações patológicas características da DA a partir de certa idade. Os cromossomos 14 e 1, por sua vez, relacionam-se com as proteínas pré-senilinas 1 e 2, respectivamente. Deve haver, ainda, participação de outros genes ainda não identificados em uma parcela de casos familiares da doença.

Dentre os casos de DA familiar em que anormalidades genéticas são identificadas, a maior parte (cerca de 50% dos casos) decorre de mutações no gene da pré-senilina 1, no cromossomo 14. Embora as anormalidades genéticas sejam responsáveis por uma pequena parcela dos casos, elas oferecem fortes evidências da participação dos fatores genéticos na patogênese da DA, além de permitirem melhor compreensão dos mecanismos moleculares relacionados à fisiopatologia da doença.

Outro fator genético de grande importância é a presença do alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E, proteína plasmática relacionada com o transporte do colesterol. O gene codificador apresenta três alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) e seis genótipos ou polimorfismos possíveis. A sua distribuição é variável nas diversas etnias, e estudos epidemiológicos demonstram que na DA a frequência do alelo $\epsilon 4$ é desproporcionalmente alta, tanto em pacientes com doença esporádica de início tardio quanto familiar. A presença de um alelo $\epsilon 4$ aumenta o risco de desenvolvimento da doença em duas a três vezes, enquanto a homozigose para este alelo aumenta o risco em cinco a 15 vezes. A associação entre a presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína e a DA também já foi confirmada em estudos brasileiros.

Estudos de associação genética realizados nos últimos anos, avaliando populações numerosas, têm identificado alguns *loci* de suscetibilidade para a DA, como BIN 1, EXOC3L2/BLOC1S3/MARK4, CLU e PICALM que, no entanto, parecem conferir somente pequeno aumento no risco de desenvolvimento da doença, não sendo portanto de utilidade clínica, embora tragam contribuições para melhor compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos.

FISIOPATOLOGIA E NEUROPATOLOGIA

O principal achado anatomopatológico macroscópico na DA é a atrofia cortical, especialmente em áreas neocorticais associativas e temporais mesiais (formação hipocampal). Já o exame microscópico revela perda neuronal, deposição de peptídeo β -amiloide sob a forma de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares contendo proteína tau hiperfosforilada. O acúmulo dessas lesões, particularmente dos depósitos amiloides, antecede em 1 a 2 décadas a instalação da síndrome demencial, ocorrendo muitos anos antes do aparecimento das manifestações clínicas iniciais pré-demenciais.

O acúmulo do peptídeo β -amiloide no tecido cerebral constitui o principal evento fisiopatológico na DA. Esse peptídeo é formado a partir da clivagem da proteína precursora do amiloide – codificada por um gene localizado no cromossomo 21 – pelas enzimas β e γ -secretases. Em situação fisiológica a proteína precursora é clivada pela α -secretase, dando origem a um fragmento não amiloidogênico (não tóxico). Na DA, no entanto, atuam duas outras secretases (β e γ), com produção e liberação do peptídeo β -amiloide que se deposita no espaço extracelular, inicialmente sob a forma de oligômeros solúveis e, posteriormente, de placas difusas que contêm formas insolúveis do peptídeo. Os oligômeros têm efeito neurotóxico e promovem uma cascata de eventos (inclusive com a participação de mediadores inflamatórios) que culminam com a formação das placas neuríticas. Estas representam lesões maduras em que densos depósitos do peptídeo β -amiloide acumulam-se na região central da

placa, circundados por axônios e dendritos degenerados.

Os emaranhados neurofibrilares, por sua vez, têm como constituinte molecular principal a proteína tau hiperfosforilada. A proteína tau em condições fisiológicas está associada aos microtúbulos, participando da formação estrutural do citoesqueleto neuronal responsável pelo transporte axonal. Essa proteína é codificada por um gene localizado no cromossomo 17. Na DA ocorre hiperfosforilação da proteína, que deixa de se ligar aos microtúbulos e forma filamentos helicoidais pareados insolúveis, que se agregam formando os emaranhados neurofibrilares. A densidade de emaranhados aumenta com o envelhecimento, tanto em indivíduos com quanto sem demência. Entretanto, a densidade de emaranhados neurofibrilares é maior nos pacientes com DA do que em indivíduos normais da mesma idade, nos quais a patologia neurofibrilar é restrita às estruturas límbicas.

O córtex entorrinal e a formação hipocampal são as primeiras áreas cerebrais acometidas pelos emaranhados neurofibrilares. Posteriormente, há comprometimento de núcleos colinérgicos localizados no prosencéfalo basal (particularmente do núcleo basal de Meynert), acarretando perda de inervação colinérgica para o córtex cerebral. Em fase posterior, o processo patológico se dissemina para áreas neocorticais associativas, com relativa preservação dos córtices primários. A expressão clínica determinante da síndrome demencial, que inclui amplo espectro de alterações cognitivas e comportamentais, ocorre justamente nesse estágio neuropatológico. As placas neuríticas, por sua vez, se localizam principalmente em áreas neocorticais, sem obedecer ao mesmo padrão temporoespacial de distribuição topográfica dos emaranhados neurofibrilares.

O exame neuropatológico constitui o padrão-ouro para o diagnóstico da DA, baseando-se na distribuição topográfica e na quantidade das lesões neuropatológicas descritas.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Quadro clínico

Os sintomas da DA se instalam de forma insidiosa, com piora progressiva. A principal característica nos estágios iniciais é o déficit de memória episódica, muitas vezes sob a forma de comprometimento cognitivo leve amnésico e de outros domínios. Esse perfil clínico reflete a distribuição topográfica do processo patológico nas fases iniciais, com comprometimento do córtex entorrinal e da formação hipocampal.

Posteriormente, com o envolvimento de áreas neocorticais associativas frontais, temporais e parietais, surgem as demais alterações cognitivas e comportamentais, com preservação de funções motoras e sensitivas primárias até as fases mais avançadas. O exame neurológico não possui padrão típico em estágios leves a moderados da DA, o que indica necessidade de investigação de outras causas de demência na presença de anormalidades.

Os sintomas da DA em seus estágios iniciais incluem dificuldade em lembrar-se de acontecimentos recentes, compromissos, recados, repetição de perguntas, perda de objetos pessoais, característicos do déficit de memória episódica mencionado anteriormente. É comum também haver alterações de memória operacional e de memória semântica, com redução da fluência verbal e dificuldades de nomeação, sobretudo no uso de palavras menos frequentes. Desorientação espacial em locais menos conhecidos, disfunção executiva e dificuldades de cálculo também são frequentes nas fases leves a moderadas.

Alguns pacientes, no entanto, podem apresentar manifestações clínicas atípicas, inclusive sem comprometimento significativo de memória nas fases iniciais. Este perfil ocorre, sobretudo, em casos de início pré-senil, em que formas de apresentação não amnésica podem surgir em mais de um terço dos casos.

As alterações cognitivas acarretam comprometimento funcional significativo, primeiramente em atividades instrumentais da vida diária, como cozinhar, gerenciar as finanças pessoais ou os próprios medicamentos. É comum haver anosognosia, a não ser em estágios muito iniciais, de modo que é essencial a obtenção de histórico clínico junto a um familiar ou acompanhante que convive com o indivíduo.

Além das alterações cognitivas, a DA acarreta sintomas comportamentais em cerca de 80% dos casos. Embora esses aspectos comportamentais se modifiquem com a doença, apatia, depressão e agitação são as manifestações mais comumente encontradas. Alucinações, delírios (sobretudo de roubo) e agressividade também são observados, especialmente nos estágios moderado a avançado da doença.

Com a progressão da doença, há deterioração de múltiplos domínios cognitivos e comprometimento de atividades básicas da vida diária, como higiene pessoal, com dependência crescente. Podem ocorrer alterações do ciclo vigília-sono. Mioclonias, parkinsonismo, disfagia, incontinência esfincteriana e, mais raramente, crises epiléticas, ocorrem nas fases avançadas. O óbito habitualmente ocorre após evolução de 7 a 15 anos (podendo ser maior), geralmente por pneumonia aspirativa, infecção do trato urinário com sepse ou doenças cardiovasculares.

Diagnóstico

O diagnóstico da DA, particularmente quando já há quadro clínico de demência, ainda é essencialmente clínico. No entanto, avanços substanciais vêm ocorrendo nos últimos anos com a identificação de marcadores biológicos que permitem a detecção da DA mesmo em suas fases pré-demenciais.

Na prática clínica atual, no entanto, o diagnóstico se baseia na presença das alterações cognitivas, comportamentais e funcionais descritas, aferidas por meio de instrumentos específicos, e na exclusão de outras causas de demência, por meio de exames laboratoriais e de neuroimagem estrutural.

Os exames complementares têm como objetivo principal descartar causas potencialmente tratáveis de demência ou eventuais comorbidades. O Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia considera como obrigatórios na investigação complementar de pacientes com demência os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, creatinina, hormônio tireoestimulante, albumina, transaminases hepáticas, vitamina B₁₂, ácido fólico, cálcio, reações sorológicas para sífilis (VDRL) e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, reação sorológica para o vírus HIV. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) está indicado em casos de demência de início pré-senil, com apresentação ou curso clínico atípicos, com hidrocefalia comunicante e quando há suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central. Exame de neuroimagem estrutural, tomografia computadorizada ou – se possível – ressonância magnética de crânio, também está indicado.

Os métodos que têm se revelado os melhores candidatos a biomarcadores na DA são a dosagem de proteínas no LCR e a neuroimagem estrutural e funcional.

Em relação ao LCR, os estudos têm mostrado que na DA há elevação significativa dos níveis de tau total e de tau hiperfosforilada, juntamente com níveis reduzidos de β -amiloide, parâmetros estes altamente sensíveis e específicos para a detecção da doença, mesmo em sua fase pré-demencial.

A ressonância magnética de crânio, por sua vez, por meio de análise visual ou quantitativa (volumetria), pode mostrar atrofia de estruturas temporais mesiais (formação hipocampal) e consequente dilatação do corno temporal dos ventrículos laterais. Dentro de contexto clínico apropriado, tais achados aumentam a probabilidade do diagnóstico de DA ([Figura 66.1](#)).

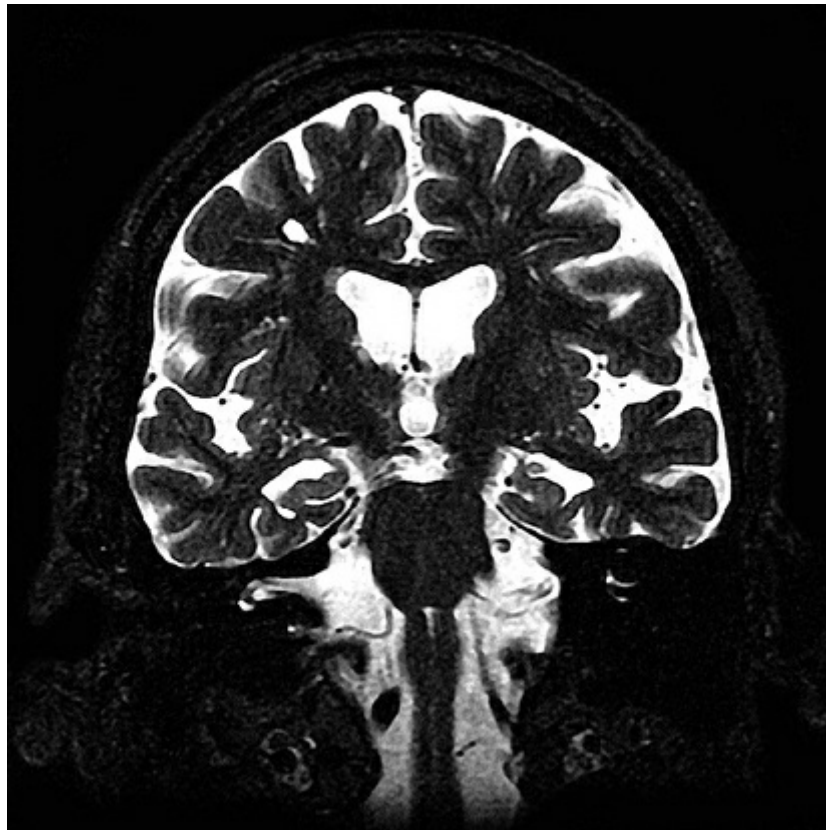


FIGURA 66.1 Ressonância magnética de crânio (sequência pesada em T2, corte coronal) revelando atrofia hipocampal bilateral e dilatação dos cornos temporais dos ventrículos laterais.

Na neuroimagem funcional, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) utilizando a fluorodeoxiglicose como marcador é exame de custo elevado e ainda pouco disponível no nosso meio, mas que pode revelar hipometabolismo temporoparietal posterior, padrão considerado típico da DA. Este padrão de comprometimento posterior também pode ser observado na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), embora neste caso indicativo de hipofluxo regional. A sensibilidade diagnóstica do SPECT, no entanto, é mais baixa. O exame de PET utilizando como radiotraçador o agente denominado PIB (*Pittsburgh Compound B*) possibilita a detecção de depósitos amiloides *in vivo*, com elevado potencial para aplicação clínica em futuro próximo.

A avaliação cognitiva é fundamental para o diagnóstico da DA, podendo ser feita com testes de rastreio, como o miniexame do estado mental, e complementada por testes de avaliação breve ou mesmo por avaliação neuropsicológica formal, particularmente nos casos que apresentam comprometimento leve ou com perfil cognitivo atípico. Considerando o tempo de 30 minutos para a avaliação cognitiva durante uma consulta, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia indica os seguintes instrumentos como válidos para uso em nosso meio ([Quadro 66.1](#)):

Quadro 66.1 Protocolo mínimo proposto para avaliação de áreas cognitivas específicas para o diagnóstico de demência da DA

Função cognitiva	Testes
Memória	10 figuras da Bateria Breve de Rastreo Cognitivo 10 palavras da Bateria do CERAD
Atenção e Funções Executivas	Dígitos em ordem direta e inversa Fluência verbal (animais) Desenho do relógio
Linguagem	Teste de nomeação de Boston (itens da bateria do CERAD)
Habilidades	Desenho do relógio
visuais-perceptivas e	
visuais-construtivas	

Para avaliação dos sintomas comportamentais, o Inventário Neuropsiquiátrico pode ser empregado, enquanto o desempenho funcional pode ser aferido por meio de escalas específicas de avaliação funcional.

O diagnóstico da DA, tanto na prática clínica quanto em estudos epidemiológicos e protocolos de pesquisa, se baseava até muito recentemente nos critérios estabelecidos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) e publicados em 1984. Diante do avanço dos conhecimentos a respeito da fisiopatologia e da evolução clínica da doença, bem como das aplicações dos biomarcadores em estudos prospectivos, o National Institute on Aging e a Alzheimer's Association, dos EUA, publicaram recentemente uma revisão destes critérios. Inicialmente foram propostas modificações dos critérios diagnósticos de demência ([Quadro 66.2](#)), seguidos dos níveis de probabilidade diagnóstica de DA ([Quadro 66.3](#)).

Quadro 66.2 Critérios diagnósticos de demência

1. Diagnóstico de demência: demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais que:

- 1A. Interferem na habilidade no trabalho ou em atividades usuais; e
- 1B. Representam declínio em relação a níveis prévios de funcionalidade e desempenho; e
- 1C. Não são explicáveis por estado confusional agudo (*delirium*) ou doença psiquiátrica maior.

2. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante a combinação de:

- 2A. Anamnese com paciente e informante com conhecimento do histórico; e
- 2B. Avaliação cognitiva objetiva, mediante avaliação breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e a avaliação breve do estado mental não forem capazes de permitir diagnóstico confiável.

3. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios:

- 3A. Memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou

lembrar informações recentes, com sintomas que incluem: repetição de perguntas ou assuntos, esquecimento de eventos e compromissos ou de onde guardou seus pertences, perder-se em ambiente conhecido.

3B. Funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas tais como: compreensão pobre de situações de risco, redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais.

3C. Habilidades visuoespaciais, com sintomas que incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, encontrar objetos no campo visual, dificuldade para manusear utensílios, para vestir-se, não explicáveis por deficiência visual ou motora.

3D. Linguagem, com sintomas que incluem: dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras, redução da fluência verbal, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, não explicáveis por déficit sensorial ou motor.

3E. Personalidade ou comportamento com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutuações incharacterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

Quadro 66.3 Critérios diagnósticos de demência devida à DA

1. DA provável

A Início insidioso (meses ou anos)

B História clara ou observação de piora cognitiva

C Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:

a. Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado)

b. Apresentação não amnésica (deve haver outro domínio afetado): linguagem (encontro de palavras), visuoespacial, funções executivas.

O diagnóstico de DA provável pode ser classificado em três níveis:

1.1. DA provável baseada em critérios clínicos (sem biomarcadores, ou com resultados moleculares e/ou estruturais conflitantes).

1.2. DA provável baseada em critérios clínicos **com evidência intermediária** de processo fisiopatológico de DA (p. ex., apenas RM e SPECT ou PET disponíveis; ou com biomarcadores negativos no LCR, mas com RM e/ou SPECT ou PET positivos).

1.3. DA provável baseada em critérios clínicos **com evidência alta** de processo fisiopatológico de DA (biomarcadores moleculares e estruturais/funcionais positivos).

Obs: O diagnóstico de DA provável pode ter seu nível de certeza aumentado quando há evidência de declínio cognitivo (aumenta a certeza de que é uma doença progressiva, mas não de que é DA) ou quando há mutação genética que causa DA (polimorfismos da apolipoproteína E não são incluídos).

2. DA possível

Preenche os critérios clínicos de DA provável, mas tem início abrupto ou detalhes de histórico insuficientes ou falta de documentação objetiva de declínio cognitivo progressivo
OU

Apresentação mista – preenche todos os critérios clínicos para demência da DA, mas tem evidência de uma das seguintes:

- a. Doença cerebrovascular concomitante
- b. Características de demência com corpos de Lewy
- c. Outra doença neurológica ou comorbidade não neurológica ou uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

O diagnóstico de DA possível pode ser classificado em três níveis:

- 2.1. DA possível baseada em critérios clínicos (sem biomarcadores, ou com resultados moleculares e/ou estruturais conflitantes)
- 2.2. DA possível baseada em critérios clínicos **com evidência intermediária** de processo fisiopatológico de DA (p. ex.: apenas RM e SPECT ou PET disponíveis; ou com biomarcadores negativos no LCR, mas RM e/ou SPECT ou PET positivos)
- 2.3. DA possível baseada em critérios clínicos **com evidência alta** de processo fisiopatológico de DA (biomarcadores positivos, mas não excluindo uma segunda etiologia).

Obs: Os critérios 1.1 e 2.1 são para uso clínico; os critérios 1.2, 1.3, 2.2 e 2.3 são para propósitos de pesquisa.

3. DA fisiopatologicamente comprovada

- a. Preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA
- b. Exame neuropatológico demonstra a presença de patologia da DA.

TRATAMENTO

O tratamento farmacológico atualmente disponível para a DA é de natureza sintomática, com drogas que atuam nas vias colinérgicas (inibidores da colinesterase ou IChE) ou glutamatérgicas (antagonista de receptores NMDA do glutamato).

Três IChE são utilizados na prática clínica, indicados para o tratamento da DA leve a moderada: donepezil, galantamina e rivastigmina. O donepezil também está aprovado para o tratamento da DA grave, enquanto a galantamina está indicada para o tratamento da DA com doença cerebrovascular associada. As três drogas inibem a acetilcolinesterase (e, no caso da rivastigmina, também a butirilcolinesterase), enzimas responsáveis pela inativação da acetilcolina, aumentando assim a disponibilidade do neurotransmissor na fenda sináptica.

Não há evidências de superioridade terapêutica de um agente sobre outro. Ensaios clínicos controlados com placebo demonstraram eficácia e segurança das três drogas no tratamento dos sintomas cognitivos e comportamentais da DA, com benefícios também sobre o desempenho funcional. Pacientes que não se beneficiam com um determinado IChE podem apresentar resposta satisfatória com outra medicação.

Os principais eventos adversos dos IChE são náuseas, vômitos e diarreia, decorrentes de estimulação colinérgica periférica. A titulação lenta da dose é a medida mais efetiva na redução desses efeitos, embora em alguns casos não seja suficiente e o tratamento deva ser interrompido, podendo-se fazer a troca de um agente por outro. A recomendação é de que as doses sejam aumentadas a cada quatro semanas, ou mesmo após períodos maiores, dependendo da ocorrência de eventos adversos. O [Quadro 66.4](#) apresenta as principais particularidades relativas ao uso clínico dos IChE.

Quadro 66.4 Drogas utilizadas no tratamento da DA

Agente	Apresentações	Dose inicial	Dose terapêutica
Donepezil	Comprimidos de 5 mg e 10 mg	5 mg, 1 × /dia	5 a 10 mg, 1 × /dia
Galantamina	Cápsulas de 8 mg, 16 mg, e 24 mg	8 mg, 1 × /dia	16 a 24 mg, 1 × /dia
Rivastigmina	Cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg	1,5 mg, 2 × /dia	3 a 6 mg, 2 × /dia
	Solução oral (2 mg/ml) Adesivos transdérmicos de 4,6 mg/24h; 9,5 mg/24h; 13,3 mg/24h	1,5 mg, 2 × /dia Adesivo TD 4,6 mg/24h	3 a 6 mg, 2 × /dia Adesivo TD 9,5 mg/24h
Memantina	Comprimidos de 10 mg	5 mg, 1 × /dia	10mg, 2 × /dia

TD: transdérmico.

Nas fases moderada a grave da doença, a memantina (antagonista não competitivo dos receptores NMDA do glutamato) é eficaz, levando à melhora cognitiva e funcional e à redução do grau de dependência. A posologia inicial recomendada é de 5 mg/dia, com aumento de 5 mg/dia a cada semana. A posologia final recomendada é de 10 mg a cada 12 horas e a tolerabilidade é muito boa (Quadro 66.4).

A memantina pode ser combinada a qualquer um dos três IChE em pacientes com DA moderada a grave, oferecendo benefícios clínicos e funcionais superiores ao efeito do IChE isoladamente, sem maior incidência de eventos adversos.

Sintomas comportamentais, desde apatia até delírios, alucinações e agitação/agressividade, são bastante comuns na doença e podem melhorar com o uso de IChE ou, ocasionalmente, também com memantina. Assim, essas drogas devem ser consideradas como a primeira opção no tratamento farmacológico destes sintomas na DA. Antidepressivos, sobretudo os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (como sertralina e citalopram) podem ser úteis em quadros de depressão associada.

Em situações de piora comportamental aguda, é fundamental excluir causas clínicas (como infecções, especialmente do trato urinário) ou mesmo neurológicas não relacionadas ao processo neurodegenerativo de base (p. ex.: hematoma subdural ou acidente vascular cerebral), passíveis de tratamento específico. Para os pacientes que não respondem ao tratamento com IChE ou memantina, a prescrição de antipsicóticos é bastante frequente na prática clínica. No entanto, o uso desses medicamentos neste contexto clínico não tem aprovação por parte das agências reguladoras, além de já terem sido associados a aumento de mortalidade em pacientes idosos com demência.

O acompanhamento do paciente com DA por equipe multiprofissional, composta por enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, neuropsicólogos e terapeutas ocupacionais, entre outros, complementa o tratamento farmacológico. As diferentes formas de intervenção providas por esses profissionais e dirigidas tanto aos pacientes quanto a seus familiares e cuidadores podem trazer benefícios significativos no manejo da doença, melhorando a qualidade de vida dos envolvidos, reduzindo a carga sobre o cuidador e o índice de institucionalização.

REFERÊNCIAS

Alzheimer, A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychiatrisch-gerichtliche Medizin*. 1907; 64:146–148.

Amieva, H, Le Goff, M, Millet, X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 2008; 64:492–498.

Bahia, VS, Kok, F, Marie, SN, Shinjo, SO, Caramelli, P, Nitrini, R. Polymorphisms of APOE and LRP genes in Brazilian individuals with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008; 22:61–65.

- Balasa, M, Gelpi, E, Antonell, A, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 2011; 76:1720–1725.
- Bertram, L, Lill, CM, Tanzi, RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 2010; 68:270–281.
- Bottino, CM, Azevedo, D, Jr., Tatsch, M, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26:291–299.
- Braak, H, Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82:239–259.
- Brucki, SM, Nitrini, R, Caramelli, P, Bertolucci, PH, Okamoto, IH. Sugestões para utilização do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61:777–781.
- Camozzato, A, Kochhann, R, Simeoni, C, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatrics*. 2008; 20:383–393.
- Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. *Dementia & Neuropsychologia* 2011 (no prelo).
- Caramelli, P, Viel, AH 100 anos da doença de Alzheimer. São Paulo: Segmento Farma, 2006.
- Chaves, ML, Camozzato, AL, Godinho, C, Piazenski, I, Kaye, J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009; 22:181–187.
- Chaves ML, Godinho CC, Porto CS, et al. Avaliação cognitiva, comportamental e funcional na doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychologia* 2011 (no prelo).
- Diniz, BS, Pinto Júnior, JA, Forlenza, OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry*. 2008; 9:172–182.
- Doody, RS, Stevens, JC, Beck, C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56(9):1154–1166.
- Ertekin-Taner, N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol Clin*. 2007; 25:611–667.
- Farrer, LA, Cupples, A, Haines, JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997; 278:1349–1356.
- Ferreira, ST, Vieira, MN, De Felice, FG. Soluble protein oligomers as emerging toxins in Alzheimer's and other amyloid diseases. *IUBMB Life*. 2007; 59:332–345.
- Frisoni, GB, Fox, NC, Jack, CR, Jr., Scheltens, P, Thompson, PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6:67–77.

Herholz, K, Carter, SF, Jones, M. Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol*. 2007; 80:S160–S167.

Herrera, E, Jr., Caramelli, P, Silveira, ASB, Nitrini, R. Epidemiological survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002; 16:103–108.

Lambert, JC, Amouyel, P. Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? *Curr Opin Genet Dev*. 2011; 21:295–301.

Mayeux R. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*; 362: 2194-201.

McKhann, G, Drachman, D, Folstein, M, Katzman, R, Price, D, Stadlan, EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984; 34:939–944.

McKhann, GM, Knopman, DS, Chertkow, H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7:263–269.

Nitrini, R, Bottino, CM, Albala, C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009; 21:622–630.

Nitrini, R, Buchpiguel, CA, Caramelli, P, et al. SPECT in Alzheimer's disease: features associated with bilateral parietotemporal hypoperfusion. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101:172–176.

Nitrini, R, Caramelli, P, Herrera, E, Jr., et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004; 18:241–246.

Price, JL, Davis, PB, Morris, JC, White, DL. The distribution of tangles, plaques and relates immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1991; 12:295–312.

Qiu, C, Kivipelto, M, von Strauss, E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; 11:111–128.

Roe, C, Xiong, C, Miller, J, Morris, J. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*. 2007; 68:223–228.

Schneider, LS, Dagerman, KS, Insel, P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294:1934–1943.

Seshadri, S, Fitzpatrick, AL, Ikram, MA, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*. 2010; 303:1832–1840.

Souza, DR, de Godoy, MR, Hotta, J, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism in late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36:919–923.

Tatsch, MF, Bottino, CM, Azevedo, D, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and

relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14:438–445.

Vale, FAC, Corrêa Neto, Y, Bertolucci, PHF, et al. Tratamento da doença de Alzheimer no Brasil. *Dementia & Neuropsychologia*. 2011. [(no prelo).].

Whitehouse, PJ, Price, DL, Struble, RG, Clark, AW, Coyle, JT, Delon, MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982; 215:1237–1239.

Wilson, RS, Leurgans, SE, Boyle, PA, Bennett, DA. Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2011; 68:351–356.

CAPÍTULO 67

Demência Vascular e Demência Mista

Ivan Hideyo Okamoto, Teresa Cristina Lopes Romio e Rosimeire Vieira da Silva

As demências passaram boa parte do século XX sendo atribuídas a arterioesclerose e consequente isquemia cerebral crônica. Este conceito, porém, mudou com o progressivo conhecimento da doença de Alzheimer (DA), e da comprovação de que os múltiplos infartos, e não a isquemia crônica, formam a base do que veio a ser denominado demência por múltiplos infartos (DMI). O termo demência vascular (DV), descrito inicialmente por Alois Alzheimer em 1894, e posteriormente substituído por DMI, é conhecido por apresentar várias etiologias, muito mais do que apenas os múltiplos infartos. Já no final do século XX, o aumento do conhecimento sobre DA e consequente aumento de diagnóstico, fizeram com que o diagnóstico de DV ficasse em segundo plano, com alguns autores afirmando que DMI seria um diagnóstico raro.

Por ser a DA a mais frequente das demências, seu critério acabou sendo expandido para quase todas as outras. DA foi diferenciada de DV usando características clínicas que pudessem refletir fatores de risco vascular, eventos vasculares ou manifestação sistêmica de doenças vasculares cerebrais. A Escala Isquêmica de Hashinski (EIS) passou a ser muito empregada para quantificar estes fatores (Quadro 67.1).

Quadro 67.1 Escala Isquêmica de Hashinski

Início abrupto	2
Deterioração em degraus	1
Curso flutuante	2
Confusão noturna	1
Preservação da personalidade	1
Depressão	1
Sintomas somáticos	1
Incontinência emocional	1
Hipertensão arterial sistêmica	1
Histórico de AVE	2
Aterosclerose sistêmica	1
Sintomas neurológicos focais	2
Sinais neurológicos focais	2

Escore acima de 7 sugerem uma etiologia vascular, enquanto escores menores que 4 não sustentam uma etiologia vascular.

Com base nesses conceitos, os critérios atuais para DV enfatizam a perda de memória, com progressivo declínio cognitivo, mas com irreversibilidade que nem sempre ocorrem nestes pacientes. Além disso, correlacionam à perda cognitiva com o comprometimento de funcionalidade, o que propicia

a identificação de casos mais tardios, subestimando a prevalência de comprometimento cognitivo causado por doença vascular precoce, cerceando esses pacientes de tratamento desde o início. Há grande esforço para que se encontrem tratamentos eficazes para DV, porém como os critérios identificam fases mais tardias do problema, teremos drogas apenas para essas fases, uma vez que as pesquisas se baseiam nestes critérios.

Surge, então, o termo comprometimento cognitivo vascular (CCV) para definir estágios mais precoces desta alteração. A importância deste termo CCV está no fato de a doença vascular ser o fator de risco mais identificável para demências, junto com idade, e o único com potencial de tratamento. Além disso, o conceito pode ser estendido, pois enquanto a prevenção da progressão para CCV é análoga para prevenção secundária, a prevenção primária requer a identificação de fatores de risco em uma pessoa susceptível, também chamado de “cérebro em risco”.

Na primeira década deste século, tem se confirmado que o termo CCV seja mais adequado que DV, muito embora não tenhamos critérios tão bem definidos e aceitos para CCV. A utilização de CCV evoluiu da DIM para abranger diversas etiologias e os recentes conceitos de que o CCV subcortical é responsável por 40% de todo o CCV, sendo o sucessor natural do conceito anterior de doença de Binswanger, assim como CCV é o sucessor de DV. Além disso, há um reconhecimento cada vez maior de Demência Mista (DM), ou seja, a coexistência de DV com outras causas de demência, especialmente DA, sabidamente com alta prevalência.

CCV SUBCORTICAL

O CCV subcortical possui uma história que remonta ao conceito de doença de Binswanger (DBW), muito pouco diagnosticada até o advento da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética de cabeça (RM). Com a possibilidade de se fazer diagnóstico de lesão de substância branca por neuroimagem sem correlação com a clínica, observou-se que ocorrem com muita frequência nos idosos e receberam o nome de leucoaraiose.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DV

São dois os critérios mais utilizados, porém nenhum deles tem uma aceitação absoluta ou mesmo uma validação indiscutível:

Critérios do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN)

DV provável segundo critérios do NINDS-AIREN

Os critérios para o diagnóstico clínico de DV provável incluem todos os seguintes:

1. Demência, definida por declínio cognitivo a partir de um funcionamento prévio superior ao nível atual e manifestada por prejuízo de memória e de dois ou mais domínios cognitivos (orientação, atenção, linguagem, funções visoespaciais, funções executivas, controle motor e praxia), preferencialmente estabelecida por avaliação clínica e documentada por testes neuropsicológicos; os déficits devem ser graves o suficiente para causar prejuízos nas atividades do dia a dia, e não devidos à consequência física de um acidente vascular cerebral (AVC) isolado.

Critérios de exclusão: rebaixamento do nível de consciência, *delirium*, psicose, afasia ou prejuízo sensoriomotor importantes. Também excluem o diagnóstico a presença de doenças sistêmicas outras que não cerebrais, que por si só podem ser responsáveis pelo declínio cognitivo e memória.

2. Doença cerebrovascular, definida pela presença de sinais focais ao exame neurológico, tais como

hemiparesia, hipotonia facial, sinal de Babinski, déficit sensorial, hemianopsia, e disartria consistentes com lesão vascular (com ou sem histórico de AVC), e evidência de doença cerebrovascular relevante em exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) incluído infartos múltiplos de grandes vasos ou infarto único estrategicamente localizado (giro angular, tálamo, prosencéfalo basal ou nos territórios da artéria cerebral anterior e posterior), assim como múltiplas lacunas em gânglios da base e substância branca ou lesões extensas em substância branca periventricular, ou uma combinação de ambas.

3. Uma relação entre os distúrbios citados anteriormente, manifestada ou inferida pela presença de um ou mais dos seguintes: (a) início da demência dentro de três meses após um AVC reconhecido; (b) deterioração abrupta das funções cognitivas; ou (c) flutuações, progressão em “degraus” dos déficits cognitivos.

II Características clínicas compatíveis com o diagnóstico de DV provável:

- Presença precoce de distúrbio da marcha (marcha em *petits pas*, ou robótica, apráxia-atáxia ou marcha parkinsoniana);
- Histórico de desequilíbrio e frequentes quedas não provocadas;
- Urgência urinária precoce e outros sintomas urinários não explicados por doença urológica;
- Paralisia pseudobulbar;
- Mudanças na personalidade e no humor, abulia, depressão, incontinência emocional, ou outros déficits subcorticais, incluindo retardo psicomotor e função executiva anormal.

III Características que tornam o diagnóstico de DV incerto ou pouco provável:

- Início precoce de déficit amnésico e piora progressiva da memória e outras funções cognitivas como linguagem (afasia sensorial transcortical), habilidade motora (apraxia) e percepção (agnosia), na ausência de lesões focais correspondentes em exame de imagem;
- Ausência de sinais neurológicos focais, além do distúrbio cognitivo; e
- Ausência de lesões cerebrovasculares em exames de imagem (TC ou RNM)

O critério do California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (CAD-DTC) não difere em sua base, mas difere em alguns detalhes. Lesões hemorrágicas e anóxicas não estão incluídas. O número e o tipo de déficit cognitivo são deliberadamente não especificados, porém devem interferir no funcionamento de atividades de vida diária e não devem estar restritos a um único domínio. Dois ou mais acidentes vasculares isquêmicos (AVCI), sendo pelo menos um fora do cerebelo, ou então um AVCI com nítida correlação temporal com o início da demência são requisitos para DV neste critério. Fatores de risco e alguns sinais e sintomas neurológicos são incluídos como itens de apoio ao diagnóstico, muito embora sua operacionalização não seja definida. Apresentamos as principais diferenças dos dois critérios na [Tabela 67.1](#).

Tabela 67.1

Principais diferenças entre os critérios diagnósticos para demência vascular segundo NINDS-AIREN e CAD-DTC.

Demência	NINDS-AIREN ^a	CAD-DTC ^{b,c}
	Comprometimento de memória em pelo menos dois domínios, suficientes para interferir nas atividades de vida diária.	Deterioração da função intelectual corriqueiras da vida diária, que não é isolada a uma única categoria da <i>performance</i> intelectual e independente do nível de consciência.
Doença cerebrovascular (DCV)	Sinais neurológicos focais de DCV no exame, além de evidência de DCV relevante em CT ou RNM.	Evidência de dois ou mais acidentes vasculares cerebrais (AVCs) pelo histórico, sinais neurológicos e/ou neuroimagem ou um único AVC com relação temporal clara entre ele e o início da demência. Evidência de pelo menos um infarto fora do cerebelo por exames de imagem cerebral CT ou RNM.
Relação temporal	Início da demência dentro de três meses do AVC com deterioração abrupta das funções cognitivas e um curso flutuante em <i>stepwise</i> .	Relação temporal clara.
Sensibilidade	0,58	0,63
Especificidade	0,80	0,64

EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos casos não é diagnosticada. A prevalência varia de acordo com a região e a população estudada, e a estimativa global é de 15 a 20%, sendo de 1 a 2% na população de 65-70 anos de idade e chegando a 20 a 40% acima dos 80 anos, com aumento exponencial até os 95 anos. Nos EUA varia de 10 a 40% dependendo do estudo; o subtipo associado ao AVC agudo é muito frequente; e, de 10 a 35% dos pacientes, desenvolvem demência dentro dos primeiros cinco anos. A incidência no Sudoeste da Ásia é maior do que os países do Ocidente pela alta incidência de doença cerebrovascular; por exemplo, no Japão corresponde a 50% dos casos de demência.

Estudos populacionais reportam 20 a 30% de demência pós-AVC dentro de cinco anos nos sobreviventes maiores de 55 anos, sendo a média geral da população de 5,8%. Em estudos com maiores de 75 anos, com histórico de AVC ou TIA, o risco relativo é de 3,5 a 4,8 em relação a pacientes da mesma idade sem histórico vascular (32% demenciaram no primeiro mês após AVC; 12,2% no terceiro mês; 31,8% no 12^o mês). Em idosos (>70 anos), 28% em 20 meses após o primeiro AVC, em comparação com 7,4% dos controles.

O estudo PROGRESS-(tratamento ativo da HAS com IECA e diurético) mostrou diminuição de recorrência, mas sem efeito claro na cognição dos AVC não recorrentes. Episódios de hipotensão com alteração de artérias profundas pode ser fator de DV em idosos.

A incidência varia de acordo com a população estudada (Tabela 67.2).

Tabela 67.2

Incidência de demência pós-AVC nas populações do mundo

Chineses: 6 a 31,8%	Tang e colaboradores, 2003
Franceses: 20 a 30 % em 5 anos	Macktwaki-Cardoliani, 2005 Hénon, 2001
Finlandeses: 31,8%	Phjasvaara, 1998
Americanos: 16,3%–19,3%–26,3%	Reitz, 2006 estudo de Framingham, 2003 Desmond, 2000
Australianos: 9 a 30%	Anderson, 2004
Ingleses: pac >75 anos –50%	Ballard, 2003
Espanhóis: 30%	Barba, 2000
Italianos: 13,6%	Censori, 1996
Suecos: 30%	Zhu, 1998

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A DV é muito utilizada para fazer referência a apenas uma única condição, porém existem diversas etiologias que levam a diversas manifestações clínicas e alterações neuropsicológicas dentro deste termo, sendo necessária sua identificação mais específica e detalhada, pois a etiologia específica pode se correlacionar com o tratamento. Apresentamos alguns dos conceitos de DV mais conhecidos e utilizados.

Leucoaraiose

No CCV ocorrem alterações em vasos cerebrais pequenos, acometendo a substância branca cerebral. Tais alterações são chamadas de leucoaraiose ou microangiopatia de substância branca, descritas inicialmente para CT, porém com muito mais detalhes na RM. O aumento do conteúdo de água no axônio, mas sem perda funcional, ou ainda a perda de mielina nestes, se parecem idênticos na RM, proporcionando uma baixa possibilidade de correlação entre leucoaraiose e cognição.

Na RM convencional, as alterações de substância branca profunda correspondem a perda de mielina, com rarefação de fibras-U subcorticais, diminuição de axônios e de fibras mielinizadas e oligodendrócitos nas áreas comprometidas, além de espongiose. Essas mudanças atingem também gradualmente o tecido ao redor. Infartos são raros na leucoaraiose, porém muito frequentes em outras etiologias de doença de substância branca. Lesões puntiformes e pequenas correspondem a espaço perivascular aumentado (espaço de Virchow-Robin). Nas regiões periventriculares, a leucoaraiose observada é decorrente de quebra do epêndima, com aumento do conteúdo líquido da substância branca local, perda de mielina e espaço perivascular aumentado, não estando relacionados à hipertensão. A barreira hematoencefálica está comprometida nas regiões que observamos leucoaraiose, e proteínas do plasma podem ser encontradas nas células gliais, demonstrando uma forte correlação com o processo fisiopatológico. Ainda é incerto se esse processo é causa ou consequência, porém o extravasamento de plasma é sabidamente neurotóxico.

A leucoaraiose está relacionada à hipertensão, porém não à doença carotídea. Repetidos episódios de hipoperfusão, suficientes para ocasionar lesão tecidual, mas não o bastante para causar necrose, estão também correlacionados a mecanismo de leucoaraiose, perda axonal com desmielinização, perda neuronal parcial, aumento de espaço perivascular, reação astrocitária, gliose e presença de macrófagos. Este último mecanismo pode ser observado nas arritmias intermitentes, hipotensão noturna ou hipersensibilidade dos seios carotídeos. Existem evidências cada vez maiores de uma susceptibilidade genética, uma vez que os fatores de risco esclarecem apenas parte da leucoaraiose. A

experiência clínica mostra que o grau de leucoaraiose não está relacionado à gravidade da hipertensão, havendo evidências maiores do papel dos fatores genéticos na susceptibilidade dos vasos a lesões e no surgimento de leucoaraiose. Há condições genéticas conhecidas como arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), com material ácido periódico de Schiff positivo nas células musculares lisas nas paredes dos vasos cerebrais afetados. Outra doença autossômica recessiva de pequenos vasos, com lombalgia e alopecia, é relatada na literatura (mais no Japão).

A correlação entre leucoaraiose e cognição não está bem estabelecida, em parte porque alguns estudos utilizam medidas pouco sensíveis para cognição e outros com escalas também pouco sensíveis para quantificar leucoaraiose. Essa dificuldade é confirmada pelo fato de que cerca de 90% dos idosos apresentarem algum grau de leucoaraiose, porém sem o mesmo índice de comprometimento cognitivo. Existem alguns estudos que demonstram que o comprometimento cognitivo ocorre nas áreas de atenção e de velocidade de processamento em funções executivas. Outros estudos de imagem funcional confirmam esses dados.

Infartos

Os infartos em geral contribuem com a maior parte dos casos de CCV, mas os múltiplos infartos e a doença de pequenos vasos representam a maior parte do substrato para CCV do que infartos de vasos maiores. Mais recentemente têm-se valorizado muito mais os dados de localização das isquemias do que o volume total dos infartos. Por exemplo, localizações como infartos talâmicos pequenos podem causar demência, ou mesmo infartos clinicamente silenciosos podem contribuir para o declínio cognitivo.

DV subcortical

A histopatologia é muito bem definida para DV subcortical, com presença de hidrocefalia *ex vacuo*, e discretas lacunas são observadas em 93% dos casos, acometendo centro semioval, cápsula interna e gânglios da base. Áreas confluentes de leucoaraiose acometem regiões occipitais, periventriculares e frontais, principalmente o centro semioval e os ventrículos. O corpo caloso pode estar afilado, mas sem isquemia. Nas áreas afetadas a patologia pode variar no início com inchaço das bainhas de mielina e oligodendrócitos, posteriormente ocorrem desmielinização incompleta e perda de desenvolvimento de oligodendrócitos, com perda de cilindros axonais. Os axônios podem estar relativamente bem preservados, resultando numa frequente dissociação entre estado cognitivo e lesões em neuroimagem. Segue-se rarefação e cavitação com áreas dispersas de infartos microcísticos. Gliose, então, é muito recorrente. Fibras de associação subcorticais estão caracteristicamente espaçadas nas áreas de lesões, porém os axônios encontram-se diminuídos na substância branca mais ao redor, provavelmente decorrente de degeneração waleriana. Ateromatoses na base do crânio ocorre em até 90%, mas não são suficientemente graves para comprometer hemodinâmica. Doença carotídea também pode coexistir. Infartos corticais ocorrem em até 30%, representando outra manifestação de doença vascular. As arteríolas que suprem a substância branca apresentam lipo-hialinose com presença de linfócitos perivasculares; as paredes dos vasos e lâmina basal estão afiladas; há depósito de colágeno (tipos I e IV), lesão da camada média e estreitamento de luz do vaso e divisão da lamina elástica interna, com o endotélio edemaciado. Alguns vasos apresentam hipertrofia da musculatura lisa, e outros com diminuição, quando ocorre fibrose.

REDES NEURAIS

A compreensão das lesões em redes neurais pode trazer conhecimento de como elas funcionam. Nas redes neurais, a perda de determinadas conexões pode ser suprida inicialmente pela ativação de outros circuitos, inicialmente mais lentos e menos eficientes, mas que melhoram com o uso. Então, lesões isquêmicas na substância branca podem não levar a alterações cognitivas, pelo menos em um primeiro momento, porém a capacidade de recuperação diante de lesões posteriores pode estar diminuída, assim como essas mesmas lesões posteriores podem causar alterações desproporcionais clinicamente. Essa rede neural propicia uma maior chance de recuperação após lesão cerebral; entretanto, se ocorrerem lesões em maior número, com somatória dessas áreas de lesões, a chance diminui, ocasionando um maior risco de sequelas nas lesões subsequentes. Esse modelo de funcionamento de redes neurais tem sido mais aceito que o anterior de áreas de localização funcional (frenologia), fazendo-nos compreender o mecanismo de ação de quadros cognitivos como as demências.

FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL E METABOLISMO

Estudos de PET com fluxo sanguíneo cerebral (CBF) têm demonstrado que o conceito antigo de arterioesclerose é falho, pois não comprovaram isquemia cerebral crônica. Em vez disso, demonstraram uma discreta queda no CBF na VD, com uma taxa de extração de oxigênio normal. Estudos com perfusão (CT de xenônio) comprovaram que o CBF encontra-se diminuído tanto na DA quanto na DV, que poderia sugerir um mecanismo de isquemia crônica para a leucoaraiose, porém não confirmados pelos estudos de PET. Em resumo, postula-se que indivíduos submetidos a períodos de hipotensão podem apresentar isquemias nas áreas de reserva perfusional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial de DV é com DA, mas também com depressão associada ou secundária ao AVCI. Na grande parte dos casos onde há múltiplos infartos, existe associação com histórico de AVCI ou de ataque isquêmico transitório (AIT). Em casos em que apenas a leucoaraiose é a patologia predominante, histórico de AVCI está ausente em até 40% e os sinais focais são menos comuns. O uso da EIH ([Quadro 67.2](#)) pode ser útil para diferenciar um quadro de DV com DA, com sensibilidade e especificidade próximas de 89%, ainda o uso de neuroimagem pode aumentar sua acurácia diagnóstica.

Quadro 67.2 Diagnóstico diferencial de CCV subcortical

• Doença de Alzheimer	• Intoxicação com CO
• Depressão	• Doença de Creutzfeldt-Jakob
• CADASIL	• Gangliosidose
• Vasculite cerebral	• Demência do HIV
• Demência frontotemporal	• Leucodistrofias
• Encefalomielite aguda disseminada	• Leucoencefalopatia metotrexato
• Encefalopatia hipertensiva	• Mucopolissacaridose
• HPN	• Esclerose múltipla
• Insuficiência hepática	• Doença de Parkinson
• Distúrbio metabólico	• Encefalopatia actínica

O quadro demencial (parte da tríade clássica) da hidrocefalia de pressão normal (HPN) pode assemelhar-se com o CCV subcortical. Ocorre na mesma faixa etária e as alterações de substância branca periventricular são semelhantes, porém pode apresentar características próprias para a CCV subcortical.

Depressão associada a AVCI é muito comum, tratável e por vezes negligenciada, mas deve ser sempre pensada como diagnóstico diferencial.

O CADASIL é outro diagnóstico diferencial, mas ocorre em faixa etária mais jovem, e deve ser pensado quando existe presença de enxaqueca, ausência de hipertensão, e forte histórico familiar, mas com muitas semelhanças com DV subcortical. Além desses, quadros como vasculite cerebral, degeneração estriatonigral podem ser outros diferenciais com DV subcortical ([Quadro 67-2](#)).

DEMÊNCIA PÓS-AVC

A demência pós-AVC ocorre em cerca de um terço dos pacientes com AVC, variando de acordo com a idade, com o risco quantificado em 15% na população de 60 a 69 anos, ou até 52% na população com mais de 80 anos. Neste grupo de pacientes existe associação com demência mista em boa porcentagem dos casos (>30%).

Embora haja um crescente número de publicações, esta não é uma entidade nosológica bem definida, mas pode ser decorrente da interação de fatores vasculares e degenerativos preexistentes.

DEMÊNCIA MISTA (DM)

No final do século XX o componente vascular da DA era ignorado, até que estudos com autópsia mostraram que a associação de DA com comprometimento vascular poderia atingir até 44% dos casos analisados. O estudo das freiras foi o primeiro a quantificar esta associação, mostrando que as pacientes que apresentaram lesões degenerativas e vasculares (DA e DV) apresentavam escores cognitivos mais baixos do que aquelas com lesões degenerativas apenas, podendo extrapolar que fatores vasculares podem ser um fator de piora clínica em pacientes já com componente degenerativo. Há ainda muito interesse em definir se DA e CCV são fatores coexistentes ou condições relacionadas entre si. Recentes estudos sugerem que ambos podem apresentar os mesmos fatores de risco. Isso é importante, pois os critérios de DA não excluem os casos com comprometimento vascular coexistente, tornando claro que muitos pacientes com DM serão diagnosticados como DA. Na prática é importante que o diagnóstico de DA pura não seja feito com tanta liberdade de critérios, devendo ser pensado no diagnóstico de DM, para que possamos orientar sobre os fatores de risco, como chance de diminuir a progressão da doença.

QUADRO CLÍNICO

Sintomas

Os sintomas variam conforme o território vascular afetado e a velocidade de progressão varia de pessoa para pessoa. Alguns sintomas são similares aos de outras demências. Apresentam em geral: problemas de concentração e fala, depressão acompanhando a demência, sintomas dos AVCs (principalmente paresia ou paralisia), problemas de memória (embora não sejam os sintomas iniciais), progressão em degraus (com piora súbita), crises epiléticas, períodos de confusão aguda. Há ainda outros sintomas como alucinações, delírios, alteração de marcha, agressividade física e verbal, desassossego e incontinência vesical.

Avaliação Neuropsicológica

Sabe-se que o tratamento de pacientes com síndrome demencial requer diagnóstico preciso em acordo com a etiologia da doença.

A demência é uma das principais causas de morte entre os idosos, cujo risco é aumentado na ocorrência do AVC. Há também um aumento considerável das necessidades de saúde e assistência, o que prioriza a necessidade de evitar a recorrência do AVC.

Analisar o histórico pregresso do paciente garante identificar a gravidade da doença, bem como monitorar o seu estado geral a fim de diminuir a chance de novos AVCs. Como resultado dessa análise destacam-se alguns fatores de risco que exigem controle imediato seja da hipertensão, diabetes, obesidade, alterações no colesterol, sedentarismo e tabagismo.

A progressão da demência vascular ocorre de modo gradual, cujos sinais de perdas cognitivas podem ser observados pela família e pelo próprio paciente, o que em alguns casos, desencadeia na pessoa sinais sugestivo de depressão.

Algumas características importantes a serem consideradas no diagnóstico de demência vascular são alterações cognitivas e presença de demência, presença de doença cerebrovascular, relação de causa entre a demência e a doença cerebrovascular, embora esta relação seja difícil de determinar clinicamente por tratar-se de situações comuns no consultório.

Incontinência emocional, déficits de memória e cognitivos que interferem nas atividades da vida diária são características clínicas que apoiam critérios diagnósticos. Além da Escala Isquêmica de Hachinski, outros critérios sugerem avaliação clínica neurológica, análise de neuroimagem e avaliação neuropsicológica.

A avaliação neuropsicológica deve ser ampla, uma vez que os achados neuropsicológicos vão depender do tipo de lesão e de sua extensão. Prioriza o monitoramento dos déficits encontrados, principalmente se for empregada imediatamente após a ocorrência do AVC e após intervenções específicas com relação à conduta medicamentosa ou de cuidados específicos.

Se forem observados na pessoa confusão, afasia, negligência ou problemas de memória de surgimento repentino, ou após derrame clinicamente evidente, o diagnóstico é claro: demência de múltiplos infartos, que comprometem diversas áreas funcionais.

Já pequenos infartos lacunares associados a doenças cerebrovasculares de pequenos vasos são clinicamente observados, mas sem uma relação temporal. Em alguns casos observa-se a presença de disfagia, mudanças repentinas de humor, dificuldades na expressão verbal, disartria por deficiência na velocidade motora da fala, dentre outras características.

Como as demências vasculares são predominantemente subcorticais, algumas características cognitivas auxiliam no diagnóstico diferencial, tais como:

- Lentidão dos processamentos motores, com alterações na coordenação, risco de quedas frequentes e marcha alterada com passos mais curtos.
- Humor geralmente deprimido, levando a pessoa a apatia e abulia.
- Memória apresenta déficits para recordação, embora o reconhecimento dos estímulos apresentados permaneça preservado, além da alteração na memória imediata.
- Alterações nos processos atencionais, nas funções executivas com lentidão de processamento.
- Linguagem comprometida com dificuldade na expressão da fala.

Portanto, vemos que a avaliação neuropsicológica é um componente significativo para auxiliar no diagnóstico de demência vascular, mas deve abranger os principais domínios cognitivos ao mesmo tempo em que mantém adequação às características e possibilidades de cada pessoa.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Recentemente foram publicados recomendações para o diagnóstico de DV em consenso da Academia Brasileira de Neurologia. O trabalho baseou-se em levantamento sistemático da literatura. As recomendações foram utilizadas de acordo com as orientações da European Federation of Neurological Societies e American Academy of Neurology, e classificadas de acordo com a força de evidência dos trabalhos da literatura:

- Nível A: alto grau de certeza clínica.
- Nível B: moderado grau de certeza clínica.
- Nível C: reduzida certeza de certeza clínica.
- Opção prática: questionável certeza clínica.
- Ponto de boa prática: sem evidência, porém com base em consenso do grupo autor.

No diagnóstico de DV foi recomendada anamnese suplementada por informações fornecidas pelo acompanhante (nível A), exame neurológico (nível B). A avaliação cognitiva global e de testes mais detalhados dos principais domínios cognitivos devem ser realizados no diagnóstico de DV e CCV (nível A). O questionamento de sintomas comportamentais e psicológicos das demências também deve ser realizado de maneira ativa pelo examinador (nível A), assim como avaliação de atividades de vida diária (ponto de boa prática).

A avaliação laboratorial deve incluir, além de exames para avaliação de demência, exames específicos para avaliação de fatores de risco vascular (nível A).

A utilização de neuroimagem deve ser utilizada na investigação de demências e nos diagnósticos diferenciais da DV (nível A), com possibilidade de utilização de volumetria hipocampal para diagnóstico diferencial de DV pura ou associada a DA (nível B). SPECT e PET podem ser utilizadas na investigação (ponto de boa prática) quando permanece a dúvida diagnóstica, bem como a espectroscopia na diferenciação de DV e DM (opção prática). O eletroencefalograma pode ser um complemento útil no diagnóstico de síndromes demenciais (opção prática) com componente vascular. O exame de líquido cefalorraquidiano deve ser solicitado em situações específicas no diagnóstico (ponto de boa prática) como doenças inflamatórias, vasculites, e demências rapidamente progressivas. Teste genético de mutações conhecidas como CADASIL devem ser realizados quando há suspeita clínica (ponto de boa prática).

TRATAMENTO E FATORES DE RISCO VASCULAR

Na mesma reunião de consenso para diagnóstico discutiu-se o tratamento para DV, utilizando-se os mesmos critérios de recomendação para diagnóstico de DV. Com metodologia semelhante, houve extensa pesquisa em base de dados quanto aos tratamentos disponíveis e prevenção de fatores de risco vascular, e as recomendações organizadas pelo grupo de consenso foram determinadas como segue.

FATORES DE RISCO VASCULAR

- Atividade física: deve-se incentivar atividade física regular para pessoas saudáveis, pacientes com doença cerebrovascular e pacientes com declínio cognitivo (nível B).
- Dieta e suplementos: definida a importância da adaptação da dieta e modificação de hábitos alimentares, incentivando-se o consumo de alimentos com predomínio de vegetais, ácidos graxos insaturados, grãos e peixes (nível B).
- Álcool: consumo de doses elevadas deve ser evitado (nível C).

- Obesidade: deve-se incentivar a manutenção do peso adequado (nível C).
- Hipertensão arterial sistêmica: o uso de anti-hipertensivos pode reduzir o risco de declínio cognitivo e demência, incluindo demência vascular, não havendo evidências para recomendação de uma classe específica de anti-hipertensivos (nível B).
- Estatinas: o uso de estatinas em indivíduos idosos, com fatores de risco vascular, não é recomendado com objetivo exclusivo ou tratamento das demências (nível B).
- Diabetes: não se recomenda o controle muito estrito da glicemia ($HbA1c < 6\%$), para a prevenção exclusiva de declínio cognitivo em pacientes diabéticos (nível B).
- Insuficiência cardíaca: o tratamento das comorbidades potencialmente reversíveis associadas à insuficiência cardíaca em pacientes idosos (anemia, HAS, anormalidade de eletrólitos, hiperglicemia, hipoalbuminemia) pode reduzir o declínio cognitivo nesses pacientes (nível C); o uso de inibidores de ECA pode ser recomendado em pacientes com insuficiência cardíaca independentemente do tratamento dos níveis pressóricos (nível C).
- Fibrilação atrial (FA): pacientes em FA e declínio cognitivo devem receber atenção especial para garantir a manutenção da anticoagulação adequada (nível C).
- Apneia do sono: a apneia do sono deve ser pesquisada e tratada em pacientes com demência, podendo trazer algum benefício cognitivo (nível C).
- Tabagismo: a cessação de tabagismo deve ser recomendada em qualquer época da vida (nível C).
- Antiagregantes plaquetários: não é recomendado o uso de antiagregantes plaquetários para prevenção primária de declínio cognitivo e demência (nível B); em pacientes com DA não há indicação para administração de ácido acetilsalicílico como tratamento da demência, exceto quando indicado por motivos cardiovasculares (nível B).
- Revascularização carotídea: a revascularização carotídea em pacientes com estenose carotídea sintomática não afeta o desempenho cognitivo, porém não deve ser recomendada com o objetivo de preservar ou melhorar a função cognitiva (nível C).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

- *Ginkgo biloba*; *nicergolina*; *vinpocetina*; *codergocrina*; *piracetam*: não devem ser utilizados no tratamento de DV (nível B).
- *Pentoxifilina*: não é recomendada para o tratamento de DV (dados insuficientes ou conflitantes).
- *Citicolina*: não há dados que recomendem a utilização desta droga para DV (nível C).
- *Cerebrolisina*: não recomendado para tratamento de DV (nível C).
- Inibidores de Colinesterases: os dados são insuficientes para justificar o uso destas substâncias no tratamento da DV, porém os subtipos de DV devem ser avaliados e seu uso deve ser particularizado (nível B); o benefício parece ser mais evidente em pacientes com DV subcortical (nível C).
- Antagonistas de Receptores Glutamatérgicos: os dados são insuficientes para justificar o uso destas substâncias no tratamento da DV, porém os subtipos de DV devem ser avaliados e seu uso deve ser particularizado (nível B); o benefício parece ser mais evidente em pacientes com DV subcortical (nível C).
- Bloqueadores de canal de cálcio (*nimodipina* e *nicardipina*): estas drogas não são recomendadas para tratamento de DV (nível C).

EVOLUÇÃO

A taxa de progressão de piora cognitiva é variável, e alguns progridem mais devagar do que os com DA. A taxa de mortalidade é mais alta do que nos com DA, aproximadamente 50% dos pacientes não

vivem mais de quatro anos. Com a diminuição da mortalidade por AVC pelos novos tratamentos, como a trombólise, houve aumento na sobrevida; por exemplo, após um ano, de 53% em 1982 para 65% em 1999. Por outro lado, comparando o período 1984-1990 com 1991-1999, houve um aumento de 50% na DV e para as demências em geral os números foram multiplicados por 10. O novo desafio é diagnosticar e acompanhar os pacientes que sobrevivem à fase aguda do AVE e encontrar métodos que previnam a evolução para demência.

REFERÊNCIAS

Aggarwal, NT, Decarli, C. Seminars in Neurology-Vascular Dementia. *Emerging Trends*. 2007; 27:66–77.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. ed, revised. Washington DC: American Psychiatric Association, APA, 1987.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. ed. Washington DC: American Psychiatric Association APA, 1994.

Anstey, K, et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline:a meta-analisy of prospective studies:Am. J. *Epidemiology*. 2007; 166:367–378.

Bowler, JV. Vascular cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:35–44.

Brucki. Tratamento de DV.

Brugts, JJ, Ninomyia, T, Boersma, E, et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J*. 2009; 30:1385–1394.

Engelhardt, E. Demência vascular. In: Bottino CM, Laks J, Blay SL, eds. *Demência e transtornos cognitivos em idosos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Engelhardt. Diagnóstico de demência vascular.

Feldman, HH, et al. Analysis of mortality risk in patients with dementia treated with galantamine. *Acta Neurol. Scand*. 2009; 119:22–31.

Gorelick, PB, Bowler, JV. Advances in vascular dementia. *Stroke*. 2008; 39:279–282.

Green, RC. Diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e outras demências, 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Publicações Científicas, 2001.

Hachisnki, VC, Lassen, NA. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974; 2:207–210.

Leys, D, Hénon, H, MacKowiak-Cordoliani, MA, et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005; 4:752–759.

Román, GC, Tatemichi, TK, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINCDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43:250–260.

Román, G. Demência Vascular: Controvérsias y Conceptos Actuales; in: Revista Neuropsicología-Neuropsiquiatría y Neurociencias; Numero especial. *Demencias*. 1(1), 1999. [ISSN:0124-1265].

Romio, T, Bertolucci, PHF, Okamoto, IH. Demencia vascular. In: Schor N, ed. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM – Neurologia*. São Paulo: Manole, 2010.

Ukrainets, et al. Sidney Older Persons Study. *Stroke*; 37: 1155-59.

Van de Berg, et al. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*. 2007; 69:979–985.

Wahlund, LO, Barkhof, F, Fazekas, F, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001; 32:1318.

World Health Organization, WHO The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993.

CAPÍTULO 68

Demência com Corpos de Lewy

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci

A demência com corpos de Lewy (DCL) foi descrita 40 anos atrás por [Okazaki e colaboradores \(1961\)](#). Por muito tempo, até a metade dos anos 1980, foi considerada uma doença rara, mas hoje se sabe que, entre as degenerações primárias, é a segunda causa de demência, atrás apenas da doença de Alzheimer (Hansen *et al.*, 1993). Há várias razões para que se tenha passado esse longo tempo para reconhecer a amplitude do problema, entre elas a indefinição dos critérios para o diagnóstico e a frequente confusão com alterações psiquiátricas e com doença de Parkinson.

QUADRO CLÍNICO

Assim como acontece com a doença de Alzheimer, é possível falar em DCL definida, dependente do exame neuropatológico demonstrando uma quantidade suficiente de corpos de Lewy no córtex, DCL provável e DCL possível. É claro que as duas últimas possibilidades são os diagnósticos mais frequentes. A DCL apresenta alterações cognitivas progressivas, como as demais demências, mas algumas características adicionais que facilitam o diagnóstico, e foi a partir dessas características que a percepção da DCL melhorou.

Os critérios para o diagnóstico de DCL foram definidos pelo “Consortium on Dementia with Lewy Bodies International Workshop” (McKeith *et al.*, 1996). Foram definidas três características principais. A presença de duas define o diagnóstico de DCL provável e de uma o de DCL possível. As características são:

- Parkinsonismo espontâneo.
- Alucinações visuais recorrentes.
- Flutuação cognitiva.

O parkinsonismo da DCL costuma ser atípico, isto é, é caracterizado principalmente por bradicinesia e rigidez simétricas desde o início, com pouco ou nenhum tremor (Burn *et al.*, 2003). Adicionalmente, a resposta a L-dopa é menor do que no parkinsonismo típico. Há dois diagnósticos diferenciais importantes na associação entre parkinsonismo e demência, a doença de Alzheimer e a demência da doença de Parkinson. Em relação à primeira possibilidade, deve ser lembrado que o parkinsonismo espontâneo na doença de Alzheimer costuma ser pouco intenso e aparece mais tarde, na fase moderada, enquanto na DCL pode ser evidente precedendo as primeiras alterações cognitivas bem definidas ou logo após o seu início. Em relação à demência da doença de Parkinson, uma indicação, embora arbitrária, do “Consortium” é que, para definir uma demência como associada à doença de Parkinson, é necessário pelo menos um ano entre o início das alterações parkinsonianas e o das alterações cognitivas, um intervalo menor que este indicando a possibilidade de DCL.

A flutuação cognitiva é caracterizada por variações pronunciadas da atenção e do nível de consciência. As flutuações têm duração variável, de alguns minutos a várias horas, dias ou semanas, mas em geral são curtas. O quadro típico é o de um paciente que rapidamente interrompe uma

atividade ou a interação com o ambiente e pode ficar sonolento, em casos extremos com resposta apenas a estímulo muito vigoroso. Este critério principal é o mais prevalente na DCL, afetando em torno de 90% dos pacientes, (Walker *et al.*, 2000), mas sua utilidade na clínica é limitada pela frequente dificuldade em identifica-la. Embora existam escalas para a avaliação das flutuações, estas são pouco divulgadas e aplicadas. Para o diagnóstico de flutuação é importante considerar duas possibilidades, o *delirium* e o fenômeno do pôr do sol. O *delirium* não é raro entre os idosos, e caracteriza-se por confusão e agitação alternando com períodos de depressão do nível da consciência. Secundário em geral a infecções ou distúrbios metabólicos, tipicamente tem instalação aguda ou subaguda, uma característica valiosa para o diagnóstico diferencial. Por outro lado, dependendo da causa, pode ser recorrente, dando a impressão das flutuações associadas à DCL. O fenômeno do pôr do sol é caracterizado por agitação, piora da confusão, delírios e alucinações, com duração variável, iniciando na segunda metade da tarde. Embora seja muito frequente na doença de Alzheimer, pode também ser visto em outras demências, mas não caracteriza flutuação no sentido referido aqui. Deste modo, “flutuação” ocorrendo apenas à tarde não caracteriza a flutuação da DCL.

As alucinações visuais costumam ocorrer já a partir da fase inicial da doença. Alucinações visuais também podem ocorrer na doença de Alzheimer, mas algumas características podem ajudar no diagnóstico diferencial: na doença de Alzheimer as alucinações são mais tardias, a partir da fase moderada, pouco detalhadas e, em geral, de conteúdo persecutório. Na DCL as alucinações são recorrentes, bem estruturadas e detalhadas. O conteúdo pode ser persecutório, mas com frequência relaciona-se a crianças e animais não assustadores. As alucinações podem aparecer em outras demências, inclusive doença de Alzheimer, mas iniciam mais tardiamente, na fase moderada, enquanto na DCL são precoces, podendo preceder as manifestações cognitivas.

Existem características secundárias que apoiam o diagnóstico de DCL:

- Quedas repetidas.
- Síncopes.
- Perda transitória de consciência.
- Sensibilidade ao uso de neurolépticos.
- Alucinações em outras modalidades sensoriais (p. ex., auditivas).
- Distúrbio comportamental do sono REM.

As quedas repetidas acontecem sem uma causa evidente. A sensibilidade a neurolépticos é uma situação potencialmente complicada. Com dose mínima de neuroléptico um paciente pode apresentar parkinsonismo ou piorar do parkinsonismo já existente. Também pode piorar da confusão mental. A complicação é que ambas as situações, em particular a piora da confusão, podem não reverter completamente com a suspensão da droga.

O distúrbio comportamental do sono REM é uma parassonia na qual ocorre atuação durante os sonhos que pode ser uma manifestação das alfa-sinucleinopatias, não apenas da DCL, mas também da doença de Parkinson e atrofia de múltiplos sistemas (Boeve *et al.*, 2007). Em quase metade dos pacientes neste grupo de doenças a alteração precedeu outros sintomas por um período médio de uma década (Iranzo *et al.*, 2006), mas para alguns este período pode ser muito mais longo, podendo chegar a várias décadas (Claassen *et al.*, 2010). Nesta série, alguns dos casos que posteriormente desenvolveram DCL apresentaram alterações comportamentais de sono REM na quarta década de vida, indicando que as alfa-sinucleinopatias podem desenvolver-se de modo extremamente lento.

Uma comparação de DCL pura, DCL associada à doença de Alzheimer e doença de Alzheimer, confirmadas por necropsia, mostrou que quase metade (45%) dos casos de DCL pura apresentam início agudo ou subagudo, contra 3% dos casos de doença de Alzheimer e 16% da forma mista; 45% apresentam parkinsonismo precoce contra nenhum caso nos outros dois grupos; 27% apresentam alucinações precoces, contra nenhum nos outros dois grupos. A incontinência urinária também foi mais

precoce no grupo com DCL pura (Del Ser *et al.*, 2001). Esses dados indicam que os critérios de diagnóstico são eficientes para a diferenciação da DCL pura da doença de Alzheimer, mas não para a combinação de DCL e doença de Alzheimer, que não é incomum. Esses achados também indicam que a DCL é subdiagnosticada.

AVALIAÇÃO DO ESTADO MENTAL

Como ocorre com todas as demências, o diagnóstico da DCL supõe a avaliação cognitiva. As oscilações que podem fazer parte do quadro clínico da DCL devem ser levadas em consideração aqui – um paciente cujo desempenho oscila muito de uma avaliação para outra ou, mais significativo ainda, oscila rapidamente, com desempenho variável na mesma avaliação, deveria sugerir a possibilidade de DCL. As alterações funcionais observadas na DCL permitem concluir que a avaliação do estado mental mostrará evidências de comprometimento frontal e parieto-occipital. O sistema límbico está relativamente preservado, pelo menos na fase inicial.

Com essas informações em mente, podemos prever que a memória estará preservada, e de fato pacientes com DCL comprovada por necropsia comparados a pacientes com doença de Alzheimer em fase similar têm melhor desempenho nos testes de memória (McKeith *et al.*, 1992). Por outro lado, pacientes com a variante DCL da doença de Alzheimer, isto é, com uma combinação de doença de Alzheimer e DCL, têm um pior desempenho nos testes de atenção, habilidade visuoespacial e praxia construcional, quando comparados aos portadores de doença de Alzheimer pura (Hansen *et al.*, 1990). Um diagnóstico diferencial mais difícil do ponto de vista clínico e neuropsicológico ocorre em relação à demência da doença de Parkinson, o que é compreensível, considerando que ambas as doenças são polos do mesmo espectro. A partir dessas informações, é possível prever o desempenho de pacientes com DCL na avaliação, com comprometimento da atenção, funções executivas e habilidade visuoperceptual. Testes que combinem o recrutamento destas áreas têm mais chance de mostrar déficit, e nesse sentido o teste do desenho do relógio pode ser útil. Tanto pacientes com DCL como com doença de Alzheimer podem se sair mal neste teste, na DCL principalmente por dificuldade de conceitualização e planejamento (Cahn-Wiener *et al.*, 2003). Algumas modificações podem melhorar sua sensibilidade na diferenciação dessas doenças. Assim, após o desenho espontâneo, pode ser solicitada a cópia a partir de um modelo, sendo esperada melhora do desempenho na doença de Alzheimer, mas não na DCL, na qual os déficits visuoperceptuais tornam o modelo para cópia menos útil. Deve ser lembrado que este padrão de desempenho tem exceções para ambas as doenças.

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Os exames rotineiros, como nas outras demências por degeneração primária, mostram-se normais. O exame por imagem, também como nas outras degenerações primárias, pode sugerir o diagnóstico. Nos exames estruturais, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, pode ser observada uma atrofia em parte superponível à da doença de Alzheimer, exceto por ser menos acentuada nos hipocampos, um aspecto relevante para o diagnóstico diferencial.

A neuroimagem funcional pode ser mais útil do que a estrutural no diagnóstico diferencial. A tomografia por emissão de fóton único (SPECT) mostra redução na perfusão parietal posterior e occipital, áreas mais posteriores que as normalmente afetadas na doença de Alzheimer. Métodos mais específicos são ainda mais sensíveis. Na DCL ocorre uma redução na concentração estriatal de dopamina em até 70% e o metabolismo nigroestriatal pode ser estudado através do [¹²³I]-FP-CIT-SPECT. Esta forma de SPECT usa um ligante dopaminérgico pré-sináptico e, em pacientes com DCL, observa-se captação de radioatividade reduzida, em comparação ao que ocorre na doença de

Alzheimer (Walker *et al.*, 2002). Em um estudo de acompanhamento por um ano este método permitiu confirmar a impressão diagnóstica inicial na maior parte dos pacientes, com especificidade entre 70 e 80% e sensibilidade entre 98 e 95%. Mais importante, de 19 pacientes com diagnóstico de possível DCL, 12 tiveram o diagnóstico modificado para provável DCL (O'Brien *et al.*, 2009), indicando que esse método pode ser particularmente útil em casos com diagnóstico inicialmente duvidoso.

O uso de biomarcadores para o diagnóstico da doença de Alzheimer tem sido objeto de intensa pesquisa. Os biomarcadores, caso se revelem confiáveis, poderiam, pelo menos em parte, dispensar a avaliação cognitiva detalhada e, mais importante, poderiam permitir o diagnóstico pré-clínico, cuja importância só irá aumentar, com o surgimento de novas formas de terapia que interrompam a progressão dessas doenças degenerativas. As observações feitas até agora em relação à DCL mostram que marcadores podem ser úteis tanto no diagnóstico quanto no diagnóstico diferencial. A dosagem de tau e diferentes fragmentos da beta-amiloide mostrou que para a proteína tau não havia diferença entre as duas doenças e entre DCL e controles não demenciados. O cálculo do percentual de fragmentos específicos de beta-amiloide mostrou que, para o fragmento 1-42, a concentração era significativamente menor na doença de Alzheimer que na DCL (Bibl *et al.*, 2010). Esses resultados, embora promissores, devem ser vistos com cuidado – há superposição entre pacientes, e esta proteína não é específica para qualquer demência. Sendo a DCL uma alfa-sinucleinopatia, a dosagem de alfa-sinucleína no líquido cefalorraquidiano poderia ser uma candidata natural a marcador, mas os resultados até agora têm sido conflitantes (Kasuga *et al.*, 2010; Reesink *et al.*, 2010).

TRATAMENTO

Na DCL a atividade colinérgica está alterada, mas em comparação à doença de Alzheimer esta alteração é mais acentuada e provavelmente mais precoce. Comparando pacientes com DCL e com doença de Alzheimer com déficits cognitivos similares, em qualquer estágio a redução da atividade da colina-acetiltransferase é maior na primeira (Tiraboschi *et al.*, 2002). Por outro lado, os receptores muscarínicos e nicotínicos estão menos afetados do que na doença de Alzheimer. A partir dessas informações não é difícil imaginar que a DCL pode ser tratada com inibidores da acetil-colinesterase. Há um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com acompanhamento por 20 semanas de pacientes usando rivastigmina, que mostrou melhor resultado para o grupo tratado em relação à cognição, avaliada por um teste computadorizado, e ao comportamento, avaliado pelo inventário neuropsiquiátrico (Wesnes *et al.*, 2002). Adicionalmente, há estudos abertos com donepezil que mostraram efeito sobre a cognição e alucinações (Shea *et al.*, 1998; Minett *et al.*, 2003). Apesar desses resultados, deve ser salientado que não há indicação em bula para o uso de inibidores da acetil-colinesterase na DCL. Pelo menos dois estudos controlados (Aarsland *et al.*, 2009; Emre *et al.*, 2010) mostraram resposta à memantina do ponto de vista global, através de escalas de impressão clínica de mudança, e comportamental, em pacientes com DCL leve a moderada, mas é necessária a inclusão de grupos maiores para conclusões mais firmes.

A DCL é caracterizada por alterações do comportamento, em particular as alucinações. Ao mesmo tempo, esses pacientes apresentam acentuada sensibilidade aos neurolépticos, tanto em relação a sintomas extrapiramidais quanto a piora da confusão mental. Esses efeitos são muito mais prováveis com neurolépticos típicos (84%) do que com atípicos (16%) (McKeith *et al.*, 1992). Os neurolépticos devem ser usados com extrema cautela em caso de suspeita de DCL, e os típicos devem ser evitados. Quando o uso desta classe de medicação é necessário, a preferência deve ser por quetiapina, em dose entre 12,5 e 25 mg/dia, ou, alternativamente, olanzapina (2,5 a 7,5 mg/dia), ou risperidona (1 mg/dia).

Existe um risco teórico de que o uso de inibidores da acetil-colinesterase piore o parkinsonismo associado à DCL, e há relato deste efeito em um estudo com uma série de casos (Shea *et al.*, 1998),

mas isso não foi confirmado em outras investigações. Na realidade, a maior parte dos estudos (Geroldi *et al.*, 1997; Gnanalingham *et al.*, 1997; Aarsland *et al.*, 2002) não mostrou piora das alterações de movimento. De modo geral, o uso de levodopa é acompanhado por uma melhora perceptível na maior parte dos pacientes com DCL, mas, como ocorre, aliás, com qualquer paciente idoso, o uso desta medicação pode iniciar ou piorar alterações do comportamento.

REFERÊNCIAS

Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.

Aarsland, D, Hutchinson, M, Larsen, JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001 Jan-Mar; 15(1):31–44.

Boeve, BF, Silber, MH, Saper, CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*. 2007; 130(Pt 11):2770–2788. [Nov].

Burn DJ, Rowan EN, Minett T, et al. Extrapyrimal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study.

Claassen, DO, Josephs, KA, Ahlskog, JE, et al, REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*, 2010 Aug 10;75(6):494–499

Del Ser, T, Hachinski, V, Merskey, H, Munoz, DG. Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997 May-Jun; 8(3):188–197.

Emre M. Memantine: a new hope for treatment of Lewy body-related dementias?

Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. Drug treatment in Lewy body dementia.

2003. Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, et al. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases.

Hansen, LA, Masliah, E, Galasko, D, Terry, RD. Plaque-only Alzheimer disease is usually the lewy body variant, and vice versa. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003;18(11):988–993. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003;18(10):937–941. *Int Psychogeriatr*. 1998; 10(3):229–238. [Sep Oct Nov].

Iranzo, A, Santamaria, J, Tolosa, E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997;62(3):243–252. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1993;52(6):648–654. *Lancet Neurol*, 2009;8(7):594–595. *Lancet Neurol*. 2009; 8(7):613–618. [Jul Jul Nov Mar].

McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT).

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop.

Minett, TS, Thomas, A, Wilkinson, LM, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An

open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, 2003;18(8):884–889. *Neurology*. 1996; 47(5):1113–1124. [Nov Aug].

Okazaki, H, Lipkin, LE, Aronson, SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1961; 20:237–244. *Psychol Med*, 1992;22(4):911–922. [Nov Apr].

Shea, C, MacKnight, C, Rockwood, K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Sleep Med Rev*. 2009; 13(6):385–401. [Dec].

Walker, MP, Ayre, GA, Perry, EK, et al. Quantification and characterization of fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000 Nov-Dec; 11(6):327–335.

Demência Frontotemporal

Leonel Tadao Takada, Valéria Santoro Bahia e Ricardo Nitrini

A descrição inicial de casos de degeneração lobar frontotemporal (DLFT) é atribuída a Arnold Pick, no final do século XIX, ao observar pacientes com afasia e alterações comportamentais associadas à atrofia focal das porções anteriores do cérebro. Alguns anos depois, Alois Alzheimer observou inclusões intraneuronais argirofílicas e neurônios corticais balonados que mais tarde seriam denominados corpúsculos e células de Pick, respectivamente. Apesar das descobertas iniciais promissoras, passou-se um longo período até que no final da década de 1970, alguns grupos voltaram seus esforços para as formas de demência não Alzheimer com comprometimento dos lobos frontais. Alguns conceitos foram mudando. Se inicialmente propôs-se o termo doença de Pick como sinônimo de DLFT, com o passar dos anos ficou claro que as doenças que causavam degeneração focal dos lobos frontais e temporais formavam um grupo heterogêneo, tanto do ponto de vista clínico quanto neuropatológico. O termo doença de Pick então passou a ser empregado apenas como diagnóstico neuropatológico, com achados específicos, e representa atualmente apenas uma pequena fração do total.

Em 1994 foram descritos os primeiros critérios diagnósticos, que introduziram o termo degeneração lobar frontotemporal (DLFT), por grupos de Lund, na Suécia, e Manchester, na Inglaterra. Mas os critérios diagnósticos mais utilizados atualmente foram publicados em 1998 e estabeleceram três síndromes clínicas do espectro de DLFT (a seguir). Desde então, inúmeras descobertas foram feitas neste campo, de modo que o conhecimento tem evoluído de modo significativo e, por conseguinte, alguns conceitos e terminologias têm mudado. Na última década, e particularmente a partir de 2006, com a descoberta de mutações no gene da progranulina e da proteína TDP-43 como proteína anômala em uma fração significativa dos casos, observamos um aumento expressivo no número de publicações sobre a DLFT, reafirmando a importância do tema na atualidade.

O termo DLFT engloba um grupo heterogêneo de diagnósticos neuropatológicos, e é também utilizado para denominar o espectro de síndromes clínicas. Neste capítulo, utilizaremos as três síndromes clínicas do espectro das DLFT conforme proposto em critérios diagnósticos. Dessa maneira, a forma em que a manifestação clínica predominante é a alteração comportamental é denominada variante comportamental da DLFT (vcDLFT) (ou, como mais frequentemente empregado na prática clínica, demência frontotemporal [DFT]), e as formas em que há predomínio de perda progressiva das habilidades linguísticas são denominadas demência semântica (DS) e afasia progressiva não fluente (APNF).

A DLFT é considerada a segunda causa de demência degenerativa mais frequente na população com menos que 65 anos (sendo a primeira a doença de Alzheimer [DA]). Em estudo populacional de indivíduos com 65 anos ou mais, realizado na cidade de Catanduva-SP, a prevalência de DLFT foi de 2,6%. Em casuísticas de ambulatórios de referência em neurologia cognitiva no Brasil, a frequência variou entre 1 e 12% dos pacientes atendidos. Em casuísticas com confirmação patológica, DLFT foi diagnosticada em 3 a 4% dos casos. A vcDLFT é a forma mais frequente de DLFT. Em estudo colaborativo de três centros – nos EUA e na Alemanha – com 353 pacientes, foi diagnosticada em

56,7% dos pacientes (seguida por APNF em 24,6% e DS em 18,6%).

A idade de início dos sintomas é variável, em geral entre 45 e 65 anos, mas pode ocorrer entre a terceira e nona décadas de vida. A prevalência em homens e mulheres é, na maior parte dos estudos, similar. A sobrevida dos pacientes após início dos sintomas é por volta de 6 a 8 anos, e a presença de doença do neurônio motor (DNM) reduz significativamente a sobrevida.

NEUROPATOLOGIA E GENÉTICA

Macroscopicamente, encontra-se na DLFT atrofia circunscrita, em geral assimétrica, dos lobos frontais e/ou temporais, com padrão de atrofia diverso a depender da síndrome clínica – ou seja, atrofia bifrontal na vcDLFT, atrofia temporal anterior na DS e atrofia perisilviana no hemisfério dominante na APNF. Microscopicamente, encontra-se degeneração microvacuolar e perda de células piramidais nos córtices frontal e temporal, gerando aspecto esponjiforme. Observa-se ainda gliose em graus variados e perda axonal e de fibras mielinizadas, corpúsculos de inclusão e inchaço neuronal.

Até 2006, eram reconhecidos apenas dois grandes grupos dentro da DLFT: DLFT-tau e DLFT-U (com inclusões com marcação positiva para ubiquitina e negativa para tau). Com a descoberta da proteína TDP-43 em 2006 e da proteína FUS (*fused in sarcoma*) em 2009 como proteínas anormais na DLFT, o grupo anteriormente denominado FTLD-U pode ser mais bem caracterizado. Atualmente, são reconhecidos três grupos neuropatológicos de DLFT, de acordo com a proteína anômala encontrada. Esses grupos são denominados DLFT-tau, DLFT-TDP e DLFT-FUS (sendo que os dois primeiros grupos incluem mais de 90% dos casos). Além desses, há dois outros grupos em que a proteína patológica principal ainda não foi descrita, a saber: DLFT-U (com marcação por imuno-histoquímica do sistema ubiquitina–proteassoma como achado principal, sem evidência de outras proteinopatias conhecidas – ou seja, tau, TDP-43 e FUS negativos), observados em casos de mutações do gene CHMP2B (mutações raras com padrão de herança autossômico-dominante, descritas em famílias dinamarquesas da Jutlândia), e DLFT sem inclusões (previamente, demência sem histopatologia distinta ou *dementia lacking distinctive histopathology* – DLDH). Um ponto a ser ressaltado é que, em estudos com confirmação neuropatológica, 10 a 30% dos casos que receberam diagnóstico clínico de DLFT apresentavam achados neuropatológicos de DA.

Com relação aos aspectos genéticos, cerca de 40% dos pacientes com DLFT têm antecedente familiar positivo para demência, e cerca de 10 a 20% apresentam padrão de herança autossômico dominante. As mutações mais frequentemente descritas ocorrem nos genes da proteína tau (MAPT) e da progranulina (GRN). Mutações em outros genes (VCP, CHMP2B, TARDBP, FUS), que serão comentadas a seguir nas seções de acordo com o achado neuropatológico, são mais raras (em conjunto, são encontradas em cerca de 5% dos casos familiares).

DLFT-TAU

Dentre os pacientes com DLFT, cerca de 40 a 50% dos casos são caracterizados pela presença de inclusões imunorreativas a tau em neurônios e/ou células da glia como achado histopatológico. A proteína tau faz parte da família das proteínas associadas a microtúbulos, tem função de estabilizar e promover a montagem deles e é encontrada normalmente nos axônios. A hiperfosforilação da proteína tau com acúmulo em formas de filamentos insolúveis no cérebro caracterizam as denominadas taupatias, com deposição no corpo celular e dendritos. A proteína tau ocorre em humanos em seis isoformas, geradas através do *splicing* alternativo dos éxons 10 (que codifica a quarta sequência repetida do C-terminal), 2 e 3 (que codificam sequências do N-terminal). Três das isoformas contêm três repetições (3R) de sequência de aminoácidos que servem de sítios de ligação de microtúbulos, e

outras três isoformas apresentam quatro repetições (4R) dos mesmos domínios. No cérebro humano normal, as formas 3R e 4R coexistem em proporção 1:1. Entre as taupatias, pode haver predomínio da isoforma 3R (como na doença de Pick) ou da 4R (como na demência com grãos argirofílicos) ou ainda em combinação (3R+4R, como na demência com predomínio de emaranhados).

Os mecanismos propostos de toxicidade da proteína tau advêm principalmente do estudo dos efeitos de mutações do gene MAPT na função da proteína. O gene da proteína tau (MAPT) localiza-se no cromossomo 17q21.1 e a associação de suas mutações com DLFT foi descrita em 1998. O gene é composto por 16 éxons, dos quais apenas 11 são expressos no sistema nervoso central (1-5,7,9-13). Até o momento foram identificadas mais de 40 mutações patogênicas no gene. As mutações de MAPT são responsáveis por cerca de 10 a 15% dos casos familiares de DLFT e foram encontradas com frequência de 0 a 50% em casuísticas de pacientes com DLFT, e, em estudos maiores, entre 2 e 9%. As mutações do gene MAPT podem ser divididas em dois grupos, com mecanismos patogênicos distintos. O primeiro grupo, composto por mutações *missense* e deleções, modifica a proteína tau e sua função, de modo a aumentar ou diminuir a interação com microtúbulos. Algumas dessas mutações também geram aumento na tendência da tau em se agregar em filamentos. Desse modo, essas mutações são responsáveis por aumentar a taxa de formação de lesões neurofibrilares, levando à neurodegeneração por mecanismo ainda desconhecido. O segundo grupo de mutações (localizadas no éxon 10 ou na região intrônica localizada próximo ao ponto de corte 5' do éxon 10) interfere no *splicing* alternativo do éxon 10, com mudança na proporção entre tau 3R e 4R (aumentando – mais frequentemente – ou diminuindo a proporção de 4R), o que se associa a neurodegeneração por mecanismo também desconhecido.

Os fenótipos clínicos associados a mutações de MAPT são altamente variáveis. As mutações podem se manifestar clinicamente como DLFT com ou sem parkinsonismo (principalmente na forma de vcDLFT, mas também como APNF ou menos frequentemente, DS), paralisia supranuclear progressiva (PSP), síndrome corticobasal (SCB) ou mesmo como DA e ELA. De modo geral, em pacientes com mutação de MAPT, o início dos sintomas ocorre entre os 25 a 65 anos, com duração de doença entre 3 e 10 anos. O padrão de herança é autossômico dominante, com penetrância maior que 95%.

Os subtipos de DLFT-tau conhecidos atualmente são: doença de Pick, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, doença de grãos argirofílicos, taupatia de múltiplos sistemas com demência, demência com predomínio de emaranhados neurofibrilares e taupatia de substância branca com inclusões gliais globulares.

DLFT-TDP

A proteína TDP-43 (*transactive responsive [TAR] DNA-binding protein*, com 43kD) é a proteína anômala na maior parte dos casos de DLFT-U) e pode ser encontrada em casos de doença do neurônio motor (DNM).

É uma proteína nuclear codificada pelo gene TARDBP, localizado no cromossomo 1, que tem como funções conhecidas a regulação de *splicing* e transcrição, além de estar envolvida na apoptose, divisão celular, biogênese de micro-RNA, estabilização de mRNA e plasticidade neuronal. É encontrada normalmente no núcleo celular, porém na DLFT observa-se a formação de agregados em inclusões citoplasmáticas de TDP-43, com sinais de processamento anormal da proteína (como ubiquitinação e hiperfosforilação). As evidências disponíveis atualmente com modelos experimentais sugerem que os agregados citoplasmáticos de TDP-43 podem apresentar neurotoxicidade (embora existam alguns achados contraditórios).

Os achados neuropatológicos das chamadas proteinopatias TDP-43 incluem inclusões citoplasmáticas neuronais (ICN), inclusões intranucleares neuronais (IIN), neuritos distróficos (ND) e

inclusões citoplasmáticas gliais. Com base nos achados morfológicos das inclusões, assim como da distribuição e densidade e perfil imuno-histoquímico, foram criados quatro subtipos de DLFT-TDP. O subtipo 1 de Sampathu e colaboradores (ou subtipo 2 pela classificação de Mackenzie *et al.*) caracteriza-se por abundância de longos ND, predominantemente na camada cortical superficial, com poucas ou nenhuma ICN ou IIN. O subtipo 2 (ou 3, pela classificação de Mackenzie *et al.*) é caracterizado por numerosas ICNs nas camadas corticais superficiais e profundas, NDs infrequentes e IIN esparsas ou ausentes. O subtipo 3 (ou tipo 1 pela classificação de Mackenzie *et al.*) é descrito com patologia predominante nas camadas corticais superficiais, com numerosos ICNs, NDs e quantidade variável de IIN. O subtipo 4 é encontrado nos casos de DLFT associado a mutações do gene VCP, com numerosas IINs e NDs e ICNs infrequentes nas áreas neocorticais com preservação relativa do hipocampo.

Os subtipos neuropatológicos de proteinopatias TDP-43 têm importância por apresentar correlações relativamente específicas com fenótipos clínicos e causas genéticas. Assim, o subtipo 1 é o achado mais frequentemente observado em casos de DS. O subtipo 2 é encontrado em casos vcDLFT com ou sem DNM, e em mutações no cromossomo 9p. O subtipo 3 pode ser observado em casos de vcDLFT ou de APNF, e em mutações do gene da progranulina.

As mutações do gene da progranulina, mutações no locus 9p13.2–21.3 e do gene TARDBP (que codifica a proteína TDP-43) têm como achado neuropatológico DLFT-TDP e/ou DNM-TDP.

As mutações do gene da progranulina (PRGN ou GRN) são encontradas em cerca de 5 a 10% dos casos de DLFT, e até o momento foram descritas quase 70 mutações. Todas as mutações identificadas até o momento geram alelos nulos e perda funcional de GRN (com perda esperada de 50% da GRN funcional), sugerindo mecanismo de haploinsuficiência, o que leva à hipótese de que níveis normais de GRN são necessários para sobrevivência neuronal. O modo que a haploinsuficiência leva à neurodegeneração e ao acúmulo de TDP-43 anormal no cérebro, contudo ainda não é conhecido. O fenótipo das mutações do gene GRN é variável, com variabilidade fenotípica mesmo dentro da mesma família. O início dos sintomas ocorre entre 35 e 87 anos (um pouco mais tardiamente que mutações de MAPT), com duração de doença entre 1 e 22 anos ([Lagier-Tourenne et al., 2009](#)). O padrão de herança é autossômico dominante, com penetrância por volta de 90% aos 70 anos. A apresentação clínica mais frequentemente observada é de vcDLFT, seguida por SCB e APNF; foram relatados também casos com diagnóstico clínico de parkinsonismo (incluindo casos que tiveram diagnóstico clínico de doença de Parkinson ou de demência com corpúsculos de Lewy), e doença de Alzheimer. Nesse grupo, observam-se com frequência aumentada sinais parkinsonianos e, em alguns relatos, alucinações (em até 25% dos casos); o aparecimento de DNM, por outro lado, parece ser raro.

A DLFT pode ocorrer em famílias em associação com miopatia por corpúsculos de inclusão e doença de Paget óssea (IBMPFD: *inclusion body myopathy associated with Paget's disease and Frontotemporal dementia*). Foi demonstrado que mutações no gene VCP (*valosin-containing protein*), localizado no cromossomo 9p (9p13.3), são responsáveis pela doença. A transmissão ocorre em padrão de herança autossômico dominante, com penetrância variável (e apenas cerca de 30% dos pacientes desenvolvem vcDLFT).

O gene TARDBP localiza-se no cromossomo 1 (1p36.22), e contém seis éxons. As mutações no gene TARDBP são consideradas raras em casos de DLFT, e apenas 4 de 31 mutações foram descritas em casos com declínio cognitivo.

Estudos em famílias com DLFT associada à DNM sugerem ligação (*linkage*) no cromossomo 9p21.3-13.3, porém os genes exatos ainda não foram descobertos.

DLFT-FUS

Após a descrição da proteína TDP-43 como principal proteína anômala nos casos antes denominados DLFT-U, iniciou-se a busca por outras proteínas anômalas ubiquitinadas, uma vez que se observou que até 20% dos casos de DLFT-U também eram negativos para TDP-43. Em 2009, após o achado de mutações do gene da FUS em pacientes com esclerose lateral amiotrófica familiar e conhecendo-se a sobreposição clínica, genética e patológica entre DLFT e DNM, foram descritas inclusões marcadas por imuno-histoquímica para FUS nos casos de DLFT-U/TDP-43 negativo. A proteína FUS é uma proteína ligadora de DNA/RNA (assim como a proteína TDP-43) e seu papel não é totalmente conhecido. Sabe-se que, assim como a TDP-43, tem papel na regulação da expressão gênica (incluindo tradução, transcrição, transporte e *splicing* de RNA) e processamento de micro-RNA, além de ter papel na manutenção da integridade genômica. As evidências dos mecanismos de neurodegeneração são bastante limitadas, e não se sabe ainda se a toxicidade está relacionada a ganho ou perda de função da proteína, ou ainda sequestro com outros fatores vitais. Estudos genéticos sugerem que mecanismos de transporte nuclear estejam alterados.

O gene da proteína FUS localiza-se no cromossomo 16 (16p11.2) e é composto por 15 éxons. Enquanto mutações no gene FUS foram inicialmente descritas e são mais frequentemente encontradas em casos de ELA (cerca de 4% dos casos familiares; ou 0,4% do total), elas são raramente observadas em pacientes com DLFT – mesmo casos de DLFT-FUS –, por motivo ainda desconhecido. Há apenas uma mutação no gene da proteína FUS associada a DLFT-DNM (p.G156E), descrita em uma casuística italiana (Ticozzi *et al.*, 2009).

Foram descritas três formas de DLFT-FUS: doença com corpúsculos de inclusão basofílicos; doença com filamentos de inclusão intermediários neuronais; e a denominada DLFT atípica. Esta última forma é de interesse especial, pois as caracterizações clínica e neuropatológica demonstraram a presença de um grupo consistente, com fenótipo e achados neuropatológicos característicos. Em um estudo com 34 pacientes com diagnóstico histopatológico de DLFT-FUS/DLFT atípica, a idade de início dos sintomas foi de $41,2 \pm 9,3$ anos, com duração de doença de $7,7 \pm 3,2$ anos. O quadro clínico foi de vcDLFT em 94% dos casos, porém chama a atenção a presença de sintomas psicóticos (alucinações e/ou delírios) em 36% dos pacientes e parkinsonismo em 3% (um paciente). Apenas um dos pacientes apresentava antecedente familiar positivo, sugerindo que a maior parte dos casos de DLFT-FUS é esporádica. A presença de atrofia do núcleo caudado parece ser marcador precoce na neuroimagem de DLFT-FUS. O achado neuropatológico é de IIN, ICN imunorreativas a FUS e ubiquitina, associado a NDs. Podem ser encontradas IINs de morfologia distinta, vermiformes, que parecem ser características das DLFT-FUS. Observa-se com alta frequência degeneração estriatal (100% dos casos) e esclerose hipocampal (97%).

QUADRO CLÍNICO

Variante comportamental da degeneração lobar frontotemporal ou demência frontotemporal (DFT)

O aparecimento de sintomas da vcDLFT ocorre de modo insidioso, com mudanças na personalidade e comportamento interpessoal. Os sintomas comportamentais estão relacionados a acometimento de áreas do lobo pré-frontal. Clinicamente, os sintomas correlacionados à lesão da região pré-frontal medial são: redução na expressividade emocional, afeto inapropriado, baixa tolerância a frustrações, irritabilidade, labilidade emocional, pobreza de julgamento, inflexibilidade, insensibilidade, comportamento social inapropriado, perda de persistência e marcada falta de autocritica (*insight*) sobre essas mudanças. A perda do *insight* deve ser levada em conta na anamnese com pacientes e familiares, especialmente ao se discutir as manifestações comportamentais. Frequentemente, a lesão

nessa região se estende à porção anterior do giro do cíngulo, gerando a apatia, que está para a vcDLFT assim como a depressão está para a DA.

Lesões na região orbitofrontal se expressam por: inflexibilidade comportamental, falta de controle inibitório, alterações alimentares, comportamento de utilização e hipersexualidade. A alteração dos hábitos alimentares é um dos sintomas proeminentes nos casos de vcDLFT, e parece estar associado à degeneração do hipotálamo posterior. Na vcDLFT, são frequentes os sintomas de aumento do apetite, preferência por alimentos doces e o hábito de colocar grande quantidade de alimento na boca, prejudicando a mastigação e provocando engasgos. A perda na habilidade de reconhecer emoções e de modificar o comportamento com base em estímulos internos e externos (ou disfunção em mecanismos de cognição social) ocorre precocemente na vcDLFT e forma a base de alguns sintomas característicos na vcDLFT, como perda de empatia, distanciamento emocional e dificuldades no relacionamento interpessoal. O substrato neural dos déficits sociais observados na vcDLFT tem sido motivo de estudos nos últimos anos. Estudos de Seeley *et al.* demonstraram que nas fases precoces de vcDLFT há atrofia mais significativa no córtex cingulado anterior, fronto-ínsula, córtex orbitofrontal lateral e estruturas subcorticais. Essas regiões fazem parte de uma rede denominada rede de saliência (*saliency network*), relacionada a respostas a estímulos internos e externos. Essa rede parece ser necessária para detecção da valência, ou valor emocional e motivacional de um estímulo, que por sua vez é instrumental para a cognição e comportamento social. Reforçando a hipótese de vulnerabilidade da rede neuronal na DLFT, Seeley *et al.* encontraram perda seletiva de neurônios de von Economo em pacientes com DLFT, comparando-se a casos de DA e controles. Esses neurônios são específicos do córtex cingulado anterior e fronto-ínsula e parecem estar implicados nos mecanismos de cognição social.

Indivíduos com lesão na região frontal dorsolateral apresentam clinicamente uma síndrome denominada “disfunção executiva”, caracterizada por alteração do planejamento, déficit de atenção seletiva e sustentada, déficit de abstração, perseveração motora, alteração da memória operacional e inabilidade diante de contingências.

Indivíduos com acometimento temporal direito apresentam comportamento antissocial (distanciamento emocional), falta de empatia, agitação (ameaças físicas e verbais são comuns), excentricidade (mudança no padrão das roupas e aumento do interesse religioso e filosófico), atenção visual obsessiva (hipermetamorfose) e comportamento compulsivo (checagem de portas, janelas, rituais de higiene, hábitos alimentares restritos).

Apesar da exuberância de sintomas comportamentais, sintomas psicóticos (delírios persecutórios e particularmente alucinações) são relativamente raros na vcDLFT (com a possível exceção de casos associados à patologia FUS, que serão comentados adiante), mas podem ser observados delírios bizarros, de ciúmes ou religiosos. Dentre os sintomas comportamentais, a presença de desinibição social, euforia, comportamentos estereotipados (comportamentos repetitivos e até compulsões e colecionismo), comportamento motor aberrante e mudanças nos hábitos alimentares podem ser úteis para discriminar DLFT de DA.

Dentre as síndromes clínicas da DLFT, é a que parece estar mais associada a fatores genéticos e a que mais frequentemente se associa à esclerose lateral amiotrófica (ELA)/DNM (em até 15% dos casos). Sinais e sintomas parkinsonianos podem ser encontrados em cerca de 20% dos pacientes.

As queixas cognitivas são caracteristicamente menos marcantes do que as queixas comportamentais, e o desempenho na avaliação neuropsicológica nas fases iniciais da doença pode ser bom, a despeito de distúrbios comportamentais significativos e limitações funcionais. O perfil cognitivo típico é o de disfunção executiva com preservação relativa de memória episódica e habilidades visuoespaciais. Testes ecológicos, de cognição social e com necessidade de tomada de decisões complexas podem ser mais sensíveis em fases precoces de vcDLFT do que os testes tradicionalmente

aplicados para a avaliação de funções cognitivas. Na avaliação neuropsicológica, violações de regras, erros perseverativos e confabulações são altamente característicos de vcDLFT e podem ser úteis para a diferenciação com DA.

A avaliação comportamental pode ser feita através de escalas. No Brasil a escala mais utilizada é o inventário neuropsiquiátrico (INP), que avalia a frequência e a intensidade dos seguintes sintomas: delírios, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, alteração do sono e alteração dos hábitos alimentares. Essa escala foi recentemente validada no Brasil para pacientes com DA. Foi demonstrado que o INP diagnosticou corretamente 77% dos pacientes com vcDLFT e 77% dos pacientes com DA, principalmente nos critérios relativos a desinibição, apatia e depressão. Um estudo realizado em nosso meio, com 12 pacientes com DA e 12 pacientes com vcDLFT, encontrou sensibilidade e especificidade de 100% para diferenciar vcDLFT de DA, utilizando-se um ponto de corte de 13.

Demência semântica

É uma síndrome clínica caracterizada por distúrbio de linguagem fluente, com perda progressiva do conhecimento de palavras (levando à anomia e à dificuldade de compreensão de palavras), e presença de parafasias semânticas (critérios diagnósticos na [Tabela 69.1](#)). O início dos sintomas ocorre mais frequentemente entre os 55 e os 70 anos (média por volta de 59 anos), com distribuição similar entre homens e mulheres (ou com predomínio em homens). Dentre as formas de DLFT, é a que menos se relaciona com a presença de antecedente familiar de demência.

Tabela 69.1**CrITÉRIOS diagnÓsticos de Neary et al.**

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL	DEMÊNCIA SEMÂNTICA	AFASIA PROGRESSIVA NÃO FLUENTE
I. Características centrais	I. Características centrais	I. Características centrais
A. Início insidioso e progressão gradual	A. Início insidioso e progressão gradual	A. Início insidioso e progressão gradual
B. Declínio precoce na conduta social interpessoal	B. Distúrbio de linguagem caracterizado por: 1. Fala espontânea progressiva, fluente, vazia 2. Perda do significado das palavras, manifestado por dificuldade em nomeação e compreensão 3. Parafasias semânticas e/ou	B. Fala espontânea não fluente com ao menos um destes sintomas: agramatismo, parafasias fonêmicas, anomia
C. Deficiência precoce na regulação da conduta interpessoal	C. Distúrbio perceptual caracterizado por: 1. Prosopagnosia e/ou 2. Agnosia associativa	
D. Embotamento emocional precoce	D. Reprodução de desenhos e emparelhamento perceptual preservados	
E. Perda precoce de crítica	E. Preservação de repetição de palavras	
	F. Preservação na habilidade de ler em voz alta e escrever em ditado palavras regulares	
II. Características de suporte	II. Características de suporte	II. Características de suporte
A. Distúrbio comportamental 1. Declínio na higiene pessoal e aparência 2. Rigidez mental e inflexibilidade 3. Distratibilidade e impersistência 4. Hiperoralidade e mudanças alimentares 5. Comportamento estereotipado e perseverativo 6. Comportamento de utilização	A. Fala e linguagem 1. Pressão na fala 2. Uso idiossincrático de palavras 3. Ausência de parafasias fonêmicas 4. Dislexia e disgrafia de superfície 5. Cálculos preservados	A. Fala e linguagem 1. Gagueira ou apraxia oral 2. Repetição deficiente 3. Alexia, agrafia 4. Preservação precoce do significado das palavras 5. Mutismo tardio
B. Fala e linguagem 1. Alteração na produção de fala a. Falta de espontaneidade e economia na fala b. Compulsão para falar 2. Estereotipia da fala 3. Ecolalia 4. Perseveração 5. Mutismo	B. Comportamento 1. Perda de compaixão e empatia 2. Preocupações estreitadas 3. Parcimônia	B. Comportamento 1. Preservação precoce das habilidades sociais 2. Alterações comportamentais tardias similares às da DLFT
C. Sinais físicos 1. Reflexos primitivos 2. Incontinência 3. Acinesia, rigidez e tremor 4. Pressão arterial baixa e lábil	C. Sinais físicos 1. Ausência de reflexos primitivos, ou tardios 2. Acinesia, rigidez e tremor	C. Sinais físicos Reflexos primitivos contralaterais tardios Acinesia, rigidez e tremor
D. Investigação 1. Neuropsicologia: declínio significativo em testes de funções frontais na ausência de amnésia, afasia ou distúrbio perceptoespacial	D. Investigação 1. Neuropsicologia – Perda semântica profunda – Preservação da fonologia, sintaxe e processamento perceptual elementar, habilidades espaciais, memorização do dia a dia	D. Investigação 1. Neuropsicologia: afasia não fluente na ausência de amnésia severa ou distúrbio perceptoespacial
2. Eletroencefalograma (EEG): normal	2. EEG normal	2. EEG normal ou alentecimento assimétrico leve
3. Neuroimagem (estrutural e/ou funcional): anormalidade temporal anterior e/ou frontal predominantes	3. Neuroimagem (estrutural e/ou funcional): anormalidade predominantemente temporal anterior (simétrica ou assimétrica)	3. Neuroimagem (estrutural e/ou funcional): anormalidade assimétrica afetando predominantemente hemisfério dominante (em geral, o esquerdo)

A doença leva a um comprometimento assimétrico principalmente dos lobos temporais anteriores, com quadro clínico diferente a depender do lado mais acometido. Nos casos de DS de predomínio à esquerda, o quadro clínico é o distúrbio de linguagem citado anteriormente. Após alguns anos de evolução do distúrbio de linguagem (em média três anos), podem aparecer sintomas comportamentais similares à vCDLFT. Nos casos em que o predomínio é temporal anterior direito (variante temporal direita, que alguns autores sugerem que seja considerada como outra forma clínica de DLFT), a síndrome clínica é caracterizada por alterações comportamentais (mudança de personalidade, depressão, dificuldade de reconhecer emoções em faces, comportamento social inapropriado) com perda de crítica. Nesses casos, pode haver ainda prosopagnosia, topografagnosia e agnosia associativa, que podem aparecer anos após os sintomas comportamentais. Os casos com predomínio à esquerda parecem ser mais frequentes que à direita, porém isso pode ocorrer por viés de encaminhamento (sendo os pacientes com DS direita encaminhados com maior frequência para

avaliação psiquiátrica).

Os cérebros dos pacientes com DS apresentam macroscopicamente invariavelmente atrofia temporal anterior assimétrica. O diagnóstico imuno-histoquímico, na maior parte dos casos, é de DLFT-TDP; no entanto, de modo infrequente foram diagnosticados casos de taupatias e mesmo DA.

Afasia progressiva não fluente

A APNF é caracterizada por fala espontânea não fluente, com presença de agramatismos, parafasias fonêmicas e/ou anomia (critérios diagnósticos na [Tabela 69.1](#)). Os sintomas se iniciam com redução na produção de palavras, redução do comprimento de frases e dificuldades na articulação. Alguns pacientes apresentam dificuldade no planejamento articulatório das palavras, denominada apraxia da fala. Apesar das dificuldades de linguagem, os pacientes podem manter por alguns anos a funcionalidade e independência. Com a evolução da doença, podem se associar às dificuldades de linguagem um quadro extrapiramidal compatível com PSP ou SCB, ou ainda mudanças comportamentais como vistas na vcDLFT. O início dos sintomas é, de modo geral, mais tardio do que nas outras formas de DLFT, com idade média de início de $63 \pm 9,7$ anos, e a evolução clínica parece ser mais longa do que na vcDLFT.

Com relação à APNF, um levantamento realizado por Grossman observou que na maioria dos estudos neuropatológicos publicados até o momento a APNF está mais frequentemente associada à patologia tau (p. ex., doença de Pick, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal). No entanto, pode-se encontrar de modo menos frequente DLFT-U e DA como substrato neuropatológico de APNF. A presença de apraxia da fala foi associada em um estudo a achado neuropatológico de taupatia.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

O diagnóstico diferencial dos sintomas comportamentais e de linguagem (particularmente nas fases iniciais da doença) com transtornos psiquiátricos (como transtornos do humor ou esquizofrenia) e declínio cognitivo de outras etiologias (particularmente dos degenerativos, como doença de Alzheimer) pode ser uma tarefa difícil. Apatia pode ser interpretada como sintoma depressivo; desinibição, como manifestação de transtorno bipolar e delírios, ainda que menos frequentes, podem levar a diagnóstico de esquizofrenia de início tardio. Em levantamento brasileiro, o tempo transcorrido entre início dos sintomas até o diagnóstico de DLFT foi de 4 ± 2 anos (variando de 1 a 7 anos) e o diagnóstico inicial foi incorreto em 87,5% dos casos posteriormente encaminhados a ambulatório especializado de neurologia cognitiva. A investigação com neuroimagem e outros exames complementares é imprescindível, uma vez que alterações proeminentes no comportamento podem ocorrer como manifestações de outras condições, como neuroossífilis, demência vascular ou doença de Wilson (e os achados de neuroimagem fazem parte dos critérios diagnósticos).

Os critérios clínicos de diagnóstico mais utilizados atualmente são os propostos por Neary *et al.* ([Tabela 69.1](#)). No entanto, o entendimento dessas patologias mudou bastante nos últimos anos e os critérios de Neary são considerados de difícil utilização na prática clínica pela quantidade de itens a serem considerados e pelo uso de termos com significado questionável. Além disso, esses critérios apresentaram baixa sensibilidade em estudos posteriores a sua publicação, de até 36,5%.

Por esses motivos, mais recentemente um consórcio internacional de pesquisa propôs critérios operacionais para o diagnóstico de vcDLFT, definindo níveis de certeza diagnóstica em DFT possível,

provável e definida (Tabela 69.2). Esses critérios ainda estão em validação contra achados neuropatológicos.

Tabela 69.2

Consenso internacional para critérios diagnósticos de vcDLFT

Doença neurodegenerativa Deve estar presente em todas as síndromes clínicas de DLFT Apresenta deterioração progressiva de comportamento e/ou cognição por observação ou histórico
DFT possível Três das características (A-F) devem estar presentes; sintomas devem ocorrer repetidamente e não em instância única. A. Desinibição comportamental precoce (três anos) B. Apatia ou inércia precoce (três anos) C. Perda precoce de compaixão ou empatia (três anos) D. Comportamento perseverativo, estereotipado, ou compulsivo/ritualístico precoce (três anos) E. Hiperoralidade e mudanças na dieta F. Perfil neuropsicológico: déficits em funções executivas com preservação relativa de memória e funções visuoespaciais
DFT provável Todos os seguintes critérios devem estar presentes para o diagnóstico A. Preenche critérios para DFT possível B. Declínio funcional significativo C. Achados de neuroimagem consistentes com DFT (atrofia frontal e/ou temporal anterior em TC ou RM ou hipometabolismo/hipoperfusão frontal em PET ou SPECT)
DFT definida A. Preenche critérios para DFT possível ou provável B. Evidência histopatológica de DLFT em biópsia <i>post mortem</i> C. Presença de mutação patogênica conhecida
Crítérios de exclusão para DLFT Crítérios A e B devem ser ambos respondidos negativamente; critério C pode ser positivo para DFT possível, mas deve ser negativo para DFT provável. A. Padrão de déficit é mais bem explicado por outra doença não degenerativa do sistema nervoso central ou desordem médica B. Distúrbio psiquiátrico é mais bem explicado por doença psiquiátrica C. Biomarcadores fortemente indicativos de doença de Alzheimer ou outro processo neurodegenerativo
Características adicionais A. Presença de sinais de neurônio motor sugestivos de doença de neurônio motor B. Sintomas e sinais motores similares a degeneração corticobasal e paralisia supranuclear progressiva C. Prejuízo no conhecimento de palavras e objetos D. Déficits motores da fala E. Déficits gramaticais significativos

TC: tomografia computadorizada de crânio; RM: ressonância magnética de encéfalo; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; PET: tomografia por emissão de pósitrons; DLFT: degeneração lobar frontotemporal.

Biomarcadores

A heterogeneidade patológica da DLFT torna a procura por biomarcadores dos processos patológicos por um lado mais difícil, e por outro, essencial para viabilizar diagnósticos precisos e tratamentos específicos para cada patologia no futuro. Além dos marcadores em neuroimagem, tem se procurado marcadores no sangue e líquido cefalorraquidiano.

Tau

A pesquisa de tau total e tau fosforilada (fosfo-tau) no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DLFT resultou em achados contraditórios nos diversos estudos. Estudos com tau demonstraram níveis menores, similares ou maiores de tau em pacientes com DLFT em relação a controles. Alguns estudos sugerem o uso conjunto da dosagem de tau e amiloide beta 1-42 no líquido cefalorraquidiano (ou razão tau/Abeta42), especialmente para o diagnóstico diferencial com doença de Alzheimer. Em um dos estudos, a razão tau/Abeta42 apresentou 78,9% de sensibilidade e 96,6% de especificidade para diferenciar DA de DLFT.

TDP-43

Há poucos estudos na literatura utilizando TDP-43 como biomarcador. Steinacker *et al.* observaram níveis mais altos de TDP-43 no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DLFT em relação a controles ($p = 0,02$), porém com ampla sobreposição de valores. Foulds *et al.* encontraram níveis aumentados de TDP-43 no plasma de 46% dos pacientes com DLFT, porém em estudo posterior não encontraram relação significativa entre níveis de TDP-43 no plasma e presença de TDP-43 como achado neuropatológico.

Progranulina

Em pacientes com mutações patogênicas com perda de função do gene GRN, o nível de progranulina no plasma está significativamente reduzido (em cerca de 75%) em relação a controles e pacientes com DLFT ou DA de início precoce sem mutação de GRN. Carreadores assintomáticos de mutações patogênicas de GRN também apresentam níveis reduzidos de progranulina plasmática. Assim, o nível plasmático de progranulina pode ser utilizado no futuro como método diagnóstico rápido e barato de presença de mutações patogênicas de GRN tanto de pacientes quanto de carreadores assintomáticos.

Neuroimagem

Na vcDLFT, observa-se classicamente atrofia frontal e temporal, muitas vezes assimétrica, em neuroimagem estrutural (RM de encéfalo) ([Figura 69.1, A1-A4](#)) e hipofluxo/hipometabolismo nas mesmas regiões em estudos de neuroimagem funcional (SPECT e FDG-PET). As alterações observadas na neuroimagem funcional parecem ser mais sensíveis nas fases iniciais que as observadas na neuroimagem estrutural, uma vez que a atrofia pode se tornar notável apenas com a evolução da doença. No entanto, há perda de especificidade, pois o padrão de hipoperfusão ou hipometabolismo bifrontal também pode (ainda que de modo pouco frequente) ser observado em outras patologias, incluindo-se transtornos psiquiátricos e DA. O FDG-PET pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre vcDLFT e DA, com hipometabolismo predominando em regiões frontais, temporais anteriores e cíngulo anterior na vcDLFT e hipometabolismo temporoparietal e em cíngulo posterior como achados típicos na DA.

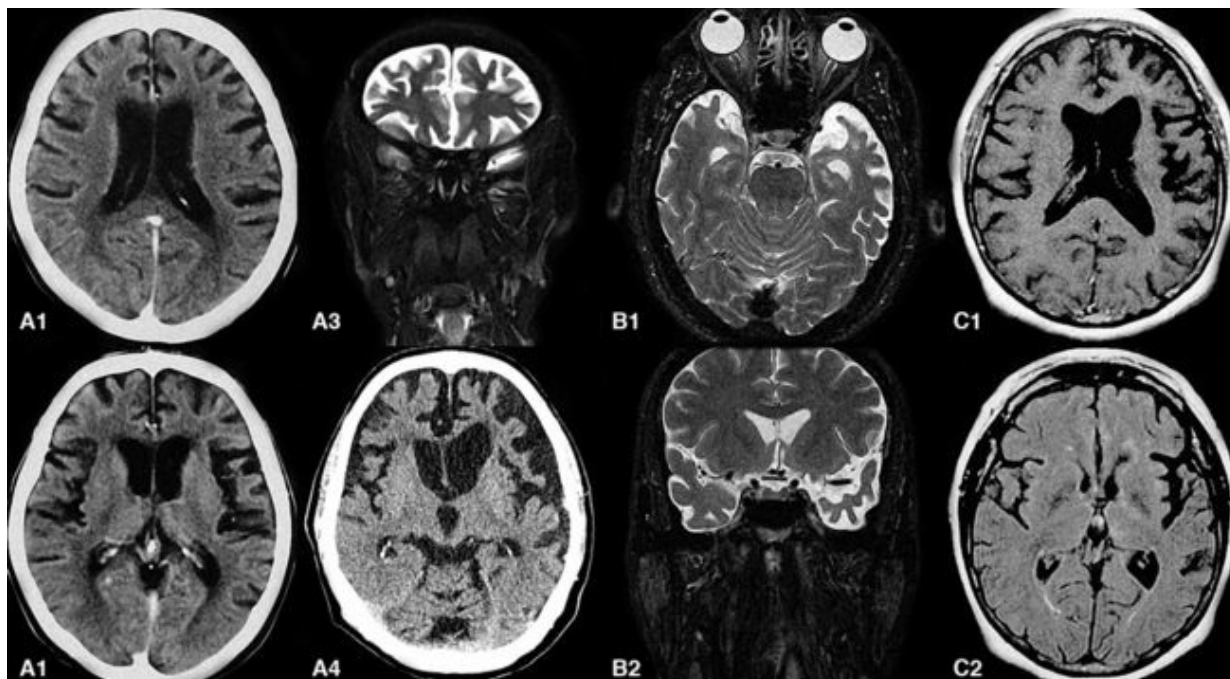


FIGURA 69.1 Neuroimagem estrutural na DLFT. A1-A4: Demência frontotemporal. A1 e A2, Cortes axiais em RM de encéfalo com atrofia dos lobos frontais. A3, Corte coronal em RM de encéfalo dos lobos pré-frontais; é possível notar atrofia das porções frontobasais. A4, TC de crânio em fase mais avançada da doença, mostrando ainda assimetria. B1-B2, Cortes axial e coronal de RM de encéfalo de paciente com demência semântica evidenciando atrofia dos lobos temporais anteriores, mais proeminente à esquerda. C1-C2, Atrofia peri-insular esquerda em RM de encéfalo de paciente com afasia progressiva não fluente.

Cortes coronais em T1 na RM são particularmente úteis para avaliação de assimetria e atrofia de regiões frontais mesiais, ínsula anterior e córtex orbitofrontal.

Estudos de RM de encéfalo com VBM (*voxel based morphometry*) sugerem que a atrofia na DLFT inicia-se em córtex cingulado anterior, orbitofrontal e frontoinsular, além de regiões límbicas (hipocampo) e subcorticais (*striatum* e tálamo), com extensão de atrofia para regiões frontais, lobo temporal posterior e posteriormente para os lobos parietais com evolução da doença.

Alguns estudos tentaram utilizar padrões de atrofia como marcadores de substrato neuropatológico. Um deles, comparando casos diagnosticados como DLFT-tau e DLFT-U, encontrou padrões de atrofia similares nos dois grupos. Outro grupo, utilizando VBM para comparar casos com mutações do gene MAPT e casos com mutações da GRN, observou atrofia maior nos lobos temporais posteriores e parietais em casos de mutações da GRN e atrofia mais significativa em lobos temporais anteromediais em casos de mutações de MAPT. Atrofia de caudado pode ser observado em variante de DLFT-FUS, como comentado anteriormente.

Na DS, o padrão encontrado é de atrofia temporal anterior (particularmente dos córtices perirrinal, polar e giro fusiforme anterior), assimétrico ([Figura 69.1, B1 e B2](#)), com predomínio à esquerda. Os estudos de neuroimagem funcional evidenciam padrão de hipometabolismo concordante.

Na APNF, a atrofia localiza-se em região perisilviana do hemisfério dominante ([Figura 69.1, C1 e C2](#)), particularmente das regiões opercular, insular e inferior do lobo frontal esquerdo.

TRATAMENTO

Estudos de atividade de neurotransmissores no cérebro de pacientes com DLFT evidenciaram déficit seletivo serotoninérgico e dopaminérgico e preservação do sistema colinérgico. Na falta de intervenções específicas para as formas de DLFT, o tratamento sintomático tem sido fundamentado em inibidores seletivos de recaptação de serotonina e inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina, com resultados de modo geral benéficos sobre o comportamento. Uma metanálise realizada encontrou redução combinada de 15,4 pontos no inventário neuropsiquiátrico (NPI) com uso de antidepressivos. No entanto, foram considerados apenas poucos estudos – a maior parte não controlados – e com provável viés de publicação. Um dos antidepressivos mais estudados é a trazodona. Em um estudo randomizado, controlado com *crossover* de 12 semanas, o uso de doses de até 300 mg/dia foi eficaz em reduzir o escore no INP, sem piora cognitiva. A grande limitação do uso de trazodona na prática clínica ocorre pelos efeitos colaterais, particularmente hipotensão.

Nos casos em que o distúrbio comportamental é intenso, e não se obtém controle adequado dos sintomas com IRSS, o uso de antipsicóticos atípicos (como a quetiapina) pode ser considerado. A decisão do uso de antipsicóticos deve levar em conta que os pacientes com DLFT apresentam maior vulnerabilidade a efeitos colaterais extrapiramidais.

Como já foi comentado, não há evidência de déficit colinérgico significativo na DLFT. Há poucos e pequenos estudos com rivastigmina, galantamina e donepezil, com resultados variáveis. Alguns especialistas não recomendam o uso regular de inibidores de acetilcolinesterase nesses pacientes, pelo risco de piora comportamental (exceto quando há alguma evidência de que a patologia subjacente possa ser de DA). O uso de memantina também gerou resultados controversos na literatura. Apesar da publicação inicial de melhora em escala comportamental em série de três pacientes, um estudo duplo-cego controlado com 45 pacientes com vcDLFT publicado recentemente não demonstrou melhora significativa em escalas cognitivas e comportamentais em 52 semanas.

O manejo não farmacológico de sintomas comportamentais deve ser considerado como de primeira escolha, através de medidas como educação de familiares e cuidadores e intervenções específicas para evitar a ocorrência de comportamentos não desejados. Em pacientes com comprometimento de linguagem, o manejo não farmacológico pode incluir medidas de reabilitação.

PERSPECTIVAS

Apesar dos grandes avanços nos últimos anos, ainda há muito a ser descoberto para se alcançar tratamentos efetivos das DLFT. O primeiro grande obstáculo é o diagnóstico precoce, motivo pelo qual parte considerável das pesquisas atuais têm se concentrado na procura de biomarcadores. É provável que cada patologia do espectro das DLFT necessite de tratamento etiológico específico, de modo que os biomarcadores não só devem permitir diagnóstico precoce, mas também da patologia subjacente.

Nos últimos anos, temos visto esforços na procura de tratamento específico para as formas de DLFT. Atualmente, vislumbra-se a possibilidade de reposição de progranulina em pacientes com mutações no gene, e algumas moléculas têm sido testadas para atuar sobre as vias anormais de metabolismo da proteína tau. Alguns resultados iniciais têm sido negativos, sugerindo que ainda são necessários conhecimentos fisiopatológicos mais aprofundados para o tratamento efetivo.

REFERÊNCIAS

Almeida, MAD, Fonseca, SR, Santos, APB, et al. Epilepsia e demência em uma amostra de pacientes idosos acompanhados em serviço terciário. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2009; 15:61–64.

Arai, T, Hasegawa, M, Akiyama, H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 351:602–611.

Bahia, VS, Viana, R. Accuracy of neuropsychological tests and the Neuropsychiatric Inventory in differential diagnosis between Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol.* 2009; 3:332–336.

Bahia, VS, Underdiagnosis of frontotemporal lobar degeneration in Brazil. *Dement Neuropsychol* 2007; 1:361–365

Baker, M, Mackenzie, IR, Pickering-Brown, SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature.* 2006; 442:916–919.

Bian, H, Van Swieten, JC, Leight, S, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology.* 2008; 70:1827–1835.

Boeve, BF, Hutton, M. Refining frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17: introducing FTDP-17 (MAPT) and FTDP-17 (PGRN). *Arch Neurol.* 2008; 65:460–464.

Boeve, BF. Progress on progranulin. *Arch Neurol.* 2010; 67:145–147.

Borroni, B, Bonvicini, C, Alberici, A, et al. Mutation within TARDBP leads to frontotemporal dementia without motor neuron disease. *Hum Mutat.* 2009; 30:E974–E983.

Brunnstrom, H, Gustafson, L, Passant, U, Englund, E. Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009; 49:146–149.

Cairns, NJ, Bigio, EH, Mackenzie, IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007; 114:5–22.

Cairns, NJ, Neumann, M, Bigio, EH, et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol.* 2007; 171:227–240.

Camozzato, AL, Kochhann, R, Simeoni, C, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatr.* 2008; 20:383–393.

Chan, D, Anderson, V, Pijnenburg, Y, et al. The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain.* 2009; 132:1287–1298.

Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57:416–418.

Cruts, M, Kumar-Singh, S, Van Broeckhoven, C. Progranulin mutations in ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Curr Alzheimer Res.* 2006; 3:485–491.

Cummings, JL, Mega, M, Gray, K, Rosenberg-Thompson, S, Carusi, DA, Gornbein, J. The

- Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44:2308–2314.
- Edwards-Lee, T, Miller, BL, Benson, DF, et al. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 1997; 120(Pt 6):1027–1040.
- Finch, N, Baker, M, Crook, R, et al. Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain*. 2009; 132:583–591.
- Forman, MS, Farmer, J, Johnson, JK, et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol*. 2006; 59:952–962.
- Foster, NL, Heidebrink, JL, Clark, CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007; 130:2616–2635.
- Foulds, P, McAuley, E, Gibbons, L, et al. TDP-43 protein in plasma may index TDP-43 brain pathology in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2008; 116:141–146.
- Foulds, PG, Davidson, Y, Mishra, M, et al. Plasma phosphorylated-TDP-43 protein levels correlate with brain pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2009; 118:647–658.
- Fujihara, S, Brucki, SM, Rocha, MS, Carvalho, AA, Piccolo, AC. Prevalence of presenile dementia in a tertiary outpatient clinic. *Arg Neuropsiquiatr*. 2004; 62:592–595.
- Fuster, JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*. 2002; 31:373–385.
- Geser, F, Martinez-Lage, M, Kwong, LK, Lee, VM, Trojanowski, JQ. Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond: the TDP-43 diseases. *J Neurol*. 2009; 256:1205–1214.
- Ghidoni, R, Benussi, L, Glionna, M, Franzoni, M, Binetti, G. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2008; 71:1235–1239.
- Gijssels, I, Sleegers, K, Engelborghs, S, et al. Neuronal inclusion protein TDP-43 has no primary genetic role in FTD and ALS. *Neurobiol Aging*. 2009; 30:1329–1331.
- Gijssels, I, Van Broeckhoven, C, Cruts, M. Granulin mutations associated with frontotemporal lobar degeneration and related disorders: an update. *Hum Mutat*. 2008; 29:1373–1386.
- Godinho, C, Gorczycki, I, Heisler, A, Cerveira, MO, Chaves, ML. Clinical and demographic characteristics of elderly patients with dementia assisted at an outpatient clinic in Southern Brazil. *Dement Neuropsychol*. 2010; 4:42–46.
- Goedert, M. Tau gene mutations and their effects. *Mov Disord*. 2005; 20(Suppl 12):S45–S52.
- Gorno-Tempini, ML, Dronkers, NF, Rankin, KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004; 55:335–346.
- Gorno-Tempini, ML, Rankin, KP, Woolley, JD, Rosen, HJ, Phengrasamy, L, Miller, BL. Cognitive and behavioral profile in a case of right anterior temporal lobe neurodegeneration. *Cortex*. 2004; 40:631–

Grossman, M, Farmer, J, Leight, S, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005; 57:721–729.

Grossman, M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6:88–97.

Harvey, RJ, Skelton-Robinson, M, Rossor, MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:1206–1209.

Herrera, E, Jr., Caramelli, P, Silveira, AS, Nitrini, R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002; 16:103–108.

Hodges, JR, Davies, R, Xuereb, J, Kril, J, Halliday, G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2003; 61:349–354.

Hodges, JR, Patterson, K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*. 2007; 6:1004–1014.

Huey, ED, Putnam, KT, Grafman, J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2006; 66:17–22.

Hutton, M, Lendon, CL, Rizzu, P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998; 393:702–705.

Ikeda, M, Brown, J, Holland, AJ, Fukuhara, R, Hodges, JR. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73:371–376.

Johnson, JK, Diehl, J, Mendez, MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol*. 2005; 62:925–930.

Josephs, KA, Duffy, JR, Strand, EA, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*. 2006; 129:1385–1398.

Josephs, KA, Knopman, DS, Whitwell, JL, et al. Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degeneration: FTLD-U vs FTLD-MND. *Neurology*. 2005; 65:645–647.

Josephs, KA, Whitwell, JL, Knopman, DS, et al. Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2009; 73:1443–1450.

Josephs, KA. Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Ann Neurol*. 2008; 64:4–14.

Kelley, BJ, Haidar, W, Boeve, BF, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in Progranulin. *Neurobiol Aging*. 2009; 30:739–751.

Kertesz, A, McMonagle, P, Blair, M, Davidson, W, Munoz, DG. The evolution and pathology of

frontotemporal dementia. *Brain*. 2005; 128:1996–2005.

Kertesz, A. Pick complex–historical introduction. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21:S5–S7.

Knopman, DS, Mastri, AR, Frey, WH, 2nd., Sung, JH, Rustan, T. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology*. 1990; 40:251–256.

Kovacs, GG, Murrell, JR, Horvath, S, et al. TARDBP variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. *Mov Disord*. 2009; 24:1843–1847.

Lagier-Tourenne, C, Cleveland, DW. Rethinking ALS: the FUS about TDP-43. *Cell*. 2009; 136:1001–1004.

Le Ber, I, Camuzat, A, Hannequin, D, et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain*. 2008; 131:732–746.

Le Ber, I, van der Zee, J, Hannequin, D, et al. Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. *Hum Mutat*. 2007; 28:846–855.

Lebert, F, Stekke, W, Hasenbroekx, C, Pasquier, F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17:355–359.

Lillo, P, Hodges, JR. Frontotemporal dementia and motor neurone disease: overlapping clinic-pathological disorders. *J Clin Neurosci*. 2009; 16:1131–1135.

Mackenzie, IR, Baborie, A, Pickering-Brown, S, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 2006; 112:539–549

Mackenzie, IR, Neumann, M, Bigio, EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. 2010; 119:1–4.

Mackenzie, IR, Rademakers, R, Neumann, M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2010; 9:995–1007.

Mendez, MF, Shapira, JS, McMurtray, A, Licht, E, Miller, BL. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2007; 64:830–835.

Munoz, DG, Ferrer, I. Neuropathology of hereditary forms of frontotemporal dementia and parkinsonism. *Handb Clin Neurol*. 2008; 89:393–414.

Neary, D, Snowden, JS, Gustafson, L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51:1546–1554.

Neumann, M, Rademakers, R, Roeber, S, Baker, M, Kretschmar, HA, Mackenzie, IR. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain*. 2009; 132:2922–2931.

Neumann, M, Sampathu, DM, Kwong, LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006; 314:130–133.

- Neumann, M, Tolnay, M, Mackenzie, IR. The molecular basis of frontotemporal dementia. *Expert Rev Mol Med*. 2009; 11:e23.
- Padovani, A, Agosti, C, Premi, E, Bellelli, G, Borroni, B. Extrapyrarnidal symptoms in Frontotemporal Dementia: prevalence and clinical correlations. *Neurosci Lett*. 2007; 422:39–42.
- Pereira, JM, Williams, GB, Acosta-Cabronero, J, et al. Atrophy patterns in histologic vs clinical groupings of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009; 72:1653–1660.
- Pickering-Brown, S, Hutton, M. The genetics of frontotemporal dementia. *Handb Clin Neurol*. 2008; 89:383–392.
- Pickering-Brown, SM, Rollinson, S, Du Plessis, D, et al. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain*. 2008; 131:721–731.
- Piguet, O, Hornberger, M, Mioshi, E, Hodges, JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*. 2010.
- Piguet, O, Petersen, A, Yin Ka Lam, B, et al. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2010.
- Rabinovici, GD, Miller, BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010; 24:375–398.
- Rabinovici, GD, Rascovsky, K, Miller, BL. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathologic overview. *Handb Clin Neurol*. 2008; 89:343–364.
- Rabinovici, GD, Seeley, WW, Kim, EJ, et al. Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2007; 22:474–488.
- Rademakers, R, Cruts, M, van Broeckhoven, C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Hum Mutat*. 2004; 24:277–295.
- Rademakers, R, Rovelet-Lecrux, A. Recent insights into the molecular genetics of dementia. *Trends Neurosci*. 2009; 32:451–461.
- Rascovsky, K, Hodges, JR, Kipps, CM, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21:S14–S18.
- Ratnavalli, E, Brayne, C, Dawson, K, Hodges, JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 58:1615–1621.
- Riemenschneider, M, Wagenpfeil, S, Diehl, J, et al. Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology*. 2002; 58:1622–1628.
- Risberg, J, Grafman, J. The frontal lobes: development, function, and pathology. Cambridge, UK; New York: Cambridge University Press, 2006.

- Roeber, S, Mackenzie, IR, Kretschmar, HA, Neumann, M. TDP-43-negative FTLD-U is a significant new clinico-pathological subtype of FTLD. *Acta Neuropathol.* 2008; 116:147–157.
- Rohrer, JD, Guerreiro, R, Vandrovcova, J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2009; 73:1451–1456.
- Rollinson, S, Snowden, JS, Neary, D, Morrison, KE, Mann, DM, Pickering-Brown, SM. TDP-43 gene analysis in frontotemporal lobar degeneration. *Neurosci Lett.* 2007; 419:1–4.
- Rosso, SM, van Herpen, E, Pijnenburg, YA, et al. Total tau and phosphorylated tau 181 levels in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia due to P301L and G272V tau mutations. *Arch Neurol.* 2003; 60:1209–1213.
- Sampathu, DM, Neumann, M, Kwong, LK, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol.* 2006; 169:1343–1352.
- Seelaar, H, Klijnsma, KY, de Koning, I, et al. Frequency of ubiquitin and FUS-positive, TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol.* 2010; 257:747–753.
- Seelaar, H, Rohrer, JD, Pijnenburg, YA, Fox, NC, van Swieten, JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010.
- Seeley, WW, Carlin, DA, Allman, JM, et al. Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann Neurol.* 2006; 60:660–667.
- Seeley, WW, Crawford, R, Rascofsky, K, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol.* 2008; 65:249–255.
- Senaha, MLH, Brucki, SMD, Nitrini, R. Rehabilitation in semantic dementia: study of effectiveness of lexical reacquisition in three patients. *Dement Neuropsychol.* 2010; 4:306–312.
- Senaha, MLH, Caramelli, P, Porto, CS, Nitrini, R. Semantic dementia: Brazilian study of nineteen cases. *Dement Neuropsychol.* 2007; 1:366–373.
- Shi, J, Shaw, CL, Du Plessis, D, et al. Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol.* 2005; 110:501–512.
- Silva, DW, Damasceno, BP. [Dementia in patients of Hospital das Clinicas da UNICAMP]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002; 60:996–999.
- Skibinski, G, Parkinson, NJ, Brown, JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet.* 2005; 37:806–808.
- Snowden, J, Neary, D, Mann, D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol.* 2007; 114:31–38.
- Steinacker, P, Hendrich, C, Sperfeld, AD, et al. TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2008; 65:1481–1487.

Stuss, DT, Knight, RT Principles of frontal lobe function. Oxford; New York: Oxford University Press, 2002.

Swanberg, MM. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21:164–166.

Takada, LT, Caramelli, P, Radanovic, M, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61:925–929.

Ticozzi, N, Silani, V, LeClerc, AL, et al. Analysis of FUS gene mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis within an Italian cohort. *Neurology*. 2009; 73:1180–1185.

Todman, D. Arnold Pick (1851-1924). *J Neurol*. 2009; 256:504–505.

Torralva, T, Roca, M, Gleichgerrcht, E, Bekinschtein, T, Manes, F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009; 132:1299–1309.

Urwin, H, Josephs, KA, Rohrer, JD, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2010; 120:33–41.

Vale, FAC, Miranda, SJC. Clinical and demographic features of patients with dementia attended in a tertiary outpatient clinic. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2002; 60:548–552.

Van Langenhove, T, van der Zee, J, Sleegers, K, et al. Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2010; 74:366–371.

van Swieten, JC, Rosso, SM. Epidemiological aspects of frontotemporal dementia. *Handb Clin Neurol*. 2008; 89:331–341.

Vercelletto, M, Boutoleau-Bretonniere, C, Volteau, C, et al. Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results. *J Alzheimers Dis*. 2010.

Watts, GD, Wymer, J, Kovach, MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*. 2004; 36:377–381.

Whitwell, JL, Jack, CR, Jr., Boeve, BF, et al. Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLD with mutations in MAPT or PGRN. *Neurology*. 2009; 72:813–820.

Yu, CE, Bird, TD, Bekris, LM, et al. The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch Neurol*. 2010; 67:161–170.

PARTE 10

Doenças dos Nervos Periféricos e da Junção Neuromuscular

ESBOÇO

Capítulo 70: Avaliação Clínica de Pacientes com Neuropatias Periféricas

Capítulo 71: Poliganglionopatias

Capítulo 72: Neuropatias Periféricas Associadas à Uremia

Capítulo 73: Esclerose Lateral Amiotrófica

Capítulo 74: Síndromes Miastênicas Congênitas

Capítulo 75: Miastenia Grave Adquirida e Síndromes Miastênicas Autoimunes

CAPÍTULO 70

Avaliação Clínica de Pacientes com Neuropatias Periféricas

Marcos Raimundo Gomes de Freitas e Fernando Mendonça Cardoso

As neuropatias periféricas (NP) constituem uma das mais frequentes razões para consultas com neurologistas em todo o mundo. Estima-se que 2 a 4% da população apresentem sinais e sintomas que refletem o comprometimento do sistema nervoso periférico. Em idosos, a prevalência tem alcance de 8%.

As NP são enfermidades decorrentes do acometimento de qualquer estrutura localizada além da pia-máter da medula espinal e do tronco encefálico, excluindo o nervo óptico, que é um prolongamento do sistema nervoso central. Essa definição é relevante para distinguir NP de neuronopatias, uma vez que estas são decorrentes de danos aos corpos celulares dos neurônios motores (doenças do neurônio motor) ou sensitivos (ganglionopatias).

O comprometimento do sistema nervoso periférico (SNP) pode provocar uma ampla variedade de manifestações clínicas e alterações no exame neurológico. As NP podem ter formas distintas de apresentação clínica, evolução temporal e resposta à terapêutica. Esses elementos são essenciais para o raciocínio clínico e consequente diagnóstico etiológico.

DEFINIÇÕES

De acordo com o padrão de comprometimento dos nervos periféricos, as NP podem ser classificadas em:

Radiculopatias

Variando com a localização, podem ser ventrais ou dorsais. As dorsais, bem mais frequentes, são devidas principalmente à hérnia do núcleo pulposo do disco intervertebral. Ocorrem mais frequentemente nos níveis cervical e lombar da medula espinal. Nas raízes torácicas, uma determinante etiológica importante é a infecção pelo vírus herpes-zóster.

Plexopatias

Os plexos são formados por complexas redes de raízes, sensitivas e motoras. São estruturas do SNP muito sensíveis a lesões, principalmente as traumáticas. Na prática neurológica, são mais frequentes as lesões dos plexos braquial e lombar.

Mononeuropatias

Uma mononeuropatia consiste no envolvimento de um único nervo periférico. Seus sintomas serão

decorrentes das informações carreadas pelo nervo afetado (sensitivas e/ou motoras). Com frequência são decorrentes de traumatismos localizados, compressões externas ou tumores do SNP.

Mononeuropatias múltiplas

As mononeuropatias múltiplas resultam do acometimento de dois ou mais nervos periféricos. Suas etiologias são variadas e incluem processos inflamatórios infecciosos (hanseníase, síndrome da deficiência imunológica humana – AIDS); processos inflamatórios não infecciosos (sarcoidose); vasculites sistêmicas ou isoladas do SNP; depósito de material amiloide; doenças hereditárias (neuropatia hereditária por suscetibilidade à pressão – HNPP); doenças metabólicas (diabetes melito); neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução; neuropatias inflamatórias desmielinizantes (síndrome de Lewis-Sumner); doença de Tangier.

Polineuropatias (PN)

As polineuropatias consistem no comprometimento simultâneo e simétrico dos nervos periféricos. Os sintomas e achados do exame neurológico ocorrem em ambos os dimídios. Uma avaliação minuciosa é fundamental, pois pequenas alterações podem apontar para um padrão assimétrico, questionando o diagnóstico de polineuropatia. A alteração sensitiva simétrica típica tem distribuição em luvas e meias. Outro ponto fundamental consiste no fato de que os membros inferiores são mais afetados do que os superiores, com algumas exceções, como nos casos de deficiência de vitamina B₁₂, neuropatia associada à intoxicação pelo chumbo e porfiria. O comprometimento predomina nas regiões distais comparadas às proximais. Há também exceções quanto a esse aspecto (doença de Tangier, porfiria). O maior foco do presente capítulo são as polineuropatias, já que os outros tipos de distribuição do comprometimento do SNP são enfocados em outros capítulos.

CLASSIFICAÇÃO

Etiológica

As polineuropatias podem ser adquiridas ou hereditárias. Sabe-se que, nas crianças, as hereditárias representam 85% e as adquiridas, 15%. Nos adultos, tais dados se invertem ([Quadros 70.1](#) e [70.2](#)).

Quadro 70.1 Polineuropatias adquiridas

- Diabéticas
- Metabólicas
- Etilico-carenciais
- Carências vitamínicas
- Amiloidose
- Desmielinizantes agudas e crônicas
- Vasculites
- Infecciosas
- Tóxicas
- Sarcoidóticas
- Paraneoplásicas

Quadro 70.2 Polineuropatias periféricas hereditárias

Neuropatia hereditária sentivomotora (Doença de Charcot-Marie-Tooth)
Neuropatia hereditária com susceptibilidade à pressão
Amiloidose familiar
Porfiria
Doença de Fabry
Doença de Tangier
Leucodistrofia metacromaática
Doença de Refsum
Doenças mitocondriais

No [Quadro 70.3](#) estão relacionadas as PN encontradas com mais frequência em nosso ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital Universitário Antônio Pedro entre os anos de 1995 e 2004. Por vezes, coexistem duas etiologias em um mesmo paciente. Assim, podemos ter pacientes com PN diabética usando fármacos neurotóxicos como as estatinas, pacientes com AIDS com PN pela afecção primária e uso abusivo de álcool etílico.

Quadro 70.3 Causas mais frequentes de polineuropatias de 1.034 pacientes atendidos no ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital Universitário Antônio Pedro entre 1995 e 2004

Neuropatias	Número de casos	Porcentagem
Diabéticas	336	32,5%
Desmielinizantes (SGB, PDIC)	184	17,8%
Infeciosas	125	12%
Hereditárias	111	10,7%
Etilico-carenciais	56	5,4%
Secundárias a doenças sistêmicas	49	4,7%
Vasculites	29	2,8%

SGB: Síndrome de Guillain-Barré; PDIC: polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

Evolução

Uma neuropatia pode ter curso fulminante em questão de horas, com graves alterações sensitivomotoras e respiratórias e risco para a vida. A evolução pode também ser insidiosa e indolente.

Neuropatias Agudas

Os sintomas apresentam uma evolução de até quatro semanas. O principal exemplo de neuropatia periférica aguda é a polineuropatia inflamatória aguda desmielinizante ou síndrome de Guillain-Barré (SGB) ([Quadro 70.4](#)).

Quadro 70.4 Polineuropatias agudas

Inflamatória desmielinizante aguda (SGB)
Porfíria aguda intermitente
Tóxica: arsênico, n-hexano
Diabética proximal
Vasculítica
Ganglionopatia

Subagudas

A evolução dos sintomas se dá ao longo de 4 a 8 semanas. Suas etiologias são variadas e incluem vasculites sistêmicas ou isoladas do SNP, neuropatias paraneoplásicas, diabetes, neuropatias tóxicas e outras.

Crônicas

A evolução é superior a oito semanas. É a categoria que compreende a mais ampla variedade de etiologias, tendo as neuropatias hereditárias, a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) e as de natureza tóxicas como as mais importantes.

Por vezes as PN ocorrem meses ou anos após a cura. É a variante recidivante. Quando recrudesce antes da melhora do primeiro surto, denomina-se de recorrente. A recorrência é comum nas PDIC, por vezes dependente de tratamento específico.

Fisiopatogenia

Também podemos classificar as neuropatias de acordo com a topografia microscópica do comprometimento da fibra nervosa, se no axônio ou na mielina.

Axonais

São decorrentes da lesão do axônio, tendo como consequência degeneração axonal. Podem ocorrer tanto em mononeuropatias quanto em multi ou polineuropatias.

Em neuropatias axonais com frequência há um predomínio de sintomas motores sobre os sensitivos ou autonômicos. As alterações sensitivas nas polineuropatias são, em geral, predominantemente distais, com evolução ascendente do tipo comprimento dependente, pois os maiores nervos tendem a ser afetados inicialmente em suas porções mais distais. Em decorrência disso os sintomas apresentam uma evolução distal-proximal. O comprometimento inicial ocorre nos membros inferiores. Quando os sintomas ultrapassam os joelhos, observa-se o envolvimento dos membros superiores. Nessa etapa, o paciente apresenta a clássica apresentação em luvas e meias. Ao alcançar os cotovelos, o envolvimento inclui alterações na região abdominal (“padrão em avental”). Nos casos avançados, a região do vértice cefálico é acometida.

Desmielinizantes

São as neuropatias decorrentes do comprometimento da bainha de mielina. A desmielinização pode ser segmentar afetando alguns segmentos da mielina, poupando outros, em nervos distintos, como na

SGB ou na PDIC. Outras vezes, a desmielinização é homogênea, isto é, afeta igualmente todos os segmentos de todos os nervos. Esta característica é típica das neuropatias desmielinizantes hereditárias, como a doença de CMT do tipo 1. Podem afetar tanto os membros inferiores quanto os membros superiores em conjunto ou isoladamente, sem um padrão obrigatoriamente ascendente. O mesmo pode ser dito para as porções distais e proximais dos nervos periféricos.

Mistas

São as neuropatias em que existe um comprometimento tanto dos axônios quanto da bainha de mielina. É importante destacar que usualmente as neuropatias desmielinizantes apresentam algum grau de lesão axonal. Por essa razão, torna-se difícil, por vezes, determinar a origem da lesão inicial, se no axônio ou na bainha de mielina. Nesses casos, o exame eletroneuromiográfico poderá ser útil para a realização dessa distinção.

Predominância de sinais e sintomas

Quanto aos sintomas e sinais, pacientes com neuropatias periféricas podem apresentar uma combinação de sintomas sensitivos, motores e autonômicos.

Por vezes, os sintomas motores predominam, quando não são exclusivos.

Sinais e sintomas motores

O comprometimento motor é elemento primordial nas neuropatias periféricas. Com frequência, representa o motivo da consulta médica. Muitas são as NP que apresentam envolvimento pronunciado das funções motoras com discretos distúrbios sensitivos.

A representação clínica de sintomas motores consiste na ocorrência de fraqueza de predomínio na musculatura distal. Por vezes pode haver comprometimento simultâneo da musculatura proximal, principalmente nos membros inferiores (SGB, PDIC). Em raros casos a fraqueza predomina na musculatura proximal (apresentação pseudomiopática). Os enfermos descrevem como peso nas pernas, dificuldade para andar, falta de destreza para exercer uma tarefa específica (abrir uma porta, segurar uma chave e outras). Com frequência, a fraqueza muscular é acompanhada por atrofia. Ao contrário das neuronopatias, nas neuropatias periféricas o grau de fraqueza é desproporcionalmente superior ao de atrofia. Nas neuropatias periféricas axonais a atrofia costuma ser mais acentuada do que nas desmielinizantes. Os reflexos tendinosos estão reduzidos ou abolidos, ao contrário do que ocorre nas miopatias ou doenças da ponta anterior, em que os reflexos podem ser preservados até estágios avançados da doença ([Quadro 70.5](#)).

Quadro 70.5 Polineuropatias predominantemente motoras

Polineuropatias inflamatórias: SGB, PAMA, PDIC
Mononeuropatia múltipla multifocal com bloqueio de condução
Polirradiculoplexopatia diabética
Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT)
Tóxicas: alcaloide da vinca, amiodarona dapsona, chumbo
Porfiria
PAMA: polineuropatia axonal motora aguda.

Além da fraqueza, outros sinais e sintomas motores podem estar presentes em neuropatias periféricas, sendo seus reconhecimentos essenciais para o correto diagnóstico sindrômico e etiológico. As fasciculações são contrações musculares espontâneas visíveis. Embora sejam elementos cardinais das neuronopatias (lesão do corpo celular na coluna cinzenta ventral medula espinal), também podem estar presentes em neuropatias periféricas. Fasciculações podem ocorrer em indivíduos sem doenças do sistema nervoso periférico (fadiga, síndrome de fasciculações benignas persistentes, tireotoxicose).

As mioquimias são tremores em forma de onda dos músculos. Podem ocorrer em qualquer grupo muscular. Localização palpebral é frequente. Ocorre em doenças que determinam lesão do axônio motor. Porém, outras condições patológicas (lesões em tronco encefálico) e não patológicas (ansiedade generalizada, fadiga muscular) também podem produzir esse fenômeno.

Câimbras são contrações musculares dolorosas que podem ocorrer nas NP. Diversas são suas causas. Câimbras benignas regredem com o estiramento muscular ([Quadro 70.6](#)).

Quadro 70.6 Causas de câimbras

- Alterações eletrolíticas
- Síndrome disabsortivas
- Miastenia grave
- Esclerose lateral amiotrófica
- Amiotrofia espinhal progressiva
- Repouso
- Hereditárias
- Neuropatias periféricas

Outros sinais e sintomas motores que podem estar presentes nas NP: tremor, minipolimioclonias, mioclonias, discinesias, rigidez muscular (síndrome de Schwartz-Jampel) e espasmo hemifacial ([Quadro 70.7](#)).

Quadro 70.7 Polineuropatias com tremor

- Doença de Charcot-Marie-Tooth
- Polineuropatia desmielinizante crônica idiopática (PIDC)
- Polineuropatia desmielinizante com IgM anti-GAM (paraproteinemia)
- GAM – glicoproteína associada à mielina (MAG em inglês, de “myelin-associated glycoprotein”).

Sinais e sintomas sensitivos

Muito em virtude da subjetividade de determinados achados, a avaliação da sensibilidade e o reconhecimento de sintomas que refletem o comprometimento da função somatossensitiva é um dos aspectos de maior dificuldade na prática médica. Além disso, diversas podem ser as descrições dos sintomas sensitivos pelos indivíduos (dor, pontada, queimação, quentura, formigamento, dormência, “frieza”, angústia, sensação de meia apertada, e outros termos e expressões). As principais causas de neuropatias com comprometimento da sensibilidade estão exemplificadas no [Quadro 70.8](#).

Quadro 70.8 Polineuropatias com predominância sensitiva

Hereditárias sensitivo-autônômicas (NHSA) Polineuropatias associadas às seguintes afecções ou aos seguintes distúrbios:

Amiloidose

Uremia

Hipotireoidismo

Diabetes melito

Deficiência de vitamina B12

Doença de Lyme

Diftéria

Associada ao VIH

Paraproteinemias

Ganglionopatias

Agentes tóxicas: cisplatina, metronidazol, taxol, piridoxina

Abetalipoproteinemias e hipobetalipoproteinemias

Deficiência de vitamina E

Ataxias espinocerebelares

VIH: vírus da imunodeficiência humana.

Os sintomas sensitivos podem ser positivos ou negativos. Os primeiros correspondem às dores neuropáticas e parestesias ou disestesias. Estas consistem em perversão da sensibilidade. Enquanto sintomas negativos são representados pela redução ou perda da sensibilidade de uma determinada região, as hipoestesias costumam ocorrer distalmente, predominando nos membros inferiores (denominadas “em meias ou em luvas” – estas, quando ocorrem distalmente nos membros superiores). No entanto, podem predominar ou ser encontradas exclusivamente nos membros superiores como nas PN por avitaminose B₁₂ e na doença de Fabry. Nas PN com comprometimento predominante de fibras finas (neuropatias de fibras finas), somente as sensibilidades dolorosa e térmica estão afetadas, enquanto nas que comprometem as fibras grossas, a sensibilidade tátil e proprioceptiva é que estão comprometidas.

Dor neuropática é definida como dor causada ou iniciada por lesão primária ou disfunção do sistema nervoso central ou periférico. Pode ser espontânea ou desencadeada por estímulos variados. A hiperalgesia consiste em uma sensação dolorosa exacerbada após um estímulo doloroso. Quando o indivíduo relata dor após um estímulo não doloroso, diz-se que ele apresenta alodinia. A perda de sensibilidade, principalmente a dolorosa, pode resultar em alterações tróficas e lesões ulceradas ([Figuras 70.1 e 70.2](#)).



FIGURA 70.1 Mal perforante plantar em paciente com hanseníase.



FIGURA 70.2 Mal perfurante plantar em paciente com neuropatia sensitivoautônômica hereditária.

Conforme o padrão de comprometimento da sensibilidade, é possível separar as neuropatias periféricas em dois grupos: (i) neuropatias de fibras finas; (ii) neuropatias de fibras largas ou grossas.

Nas PN de fibras finas ocorre comprometimento das sensibilidades térmica e dolorosa. Com frequência é acompanhado por dor e alterações autonômicas. Os reflexos tendinosos são normais. De acordo com o padrão de comprometimento (axonal ou desmielinizante) pode haver ou não alterações sensitivas comprimento dependentes. A eletroneuromiografia costuma ser normal ([Quadro 70.9](#)).

Quadro 70.9 Afecções ou síndromes que cursam com polineuropatias que apresentam dor neuropática

- Diabetes melito
- Vasculite necrozante
- SGB
- Doença de Fabry
- Uremia
- Amiloidose
- Doença de Tangier
- Porfíria
- Polineuropatia simétrica distal pelo VIH
- Deficiência de tiamina
- Neuropatias tóxicas por arsênico ou tálio
- Gamopatias monoclonais
- Sarcoidose
- Síndrome de Sjögren
- Hanseníase
- Poliganglionopatias

As PN de fibras grossas são denominadas de PN atáxicas ou pseudotábidas. Nessas há envolvimento do tato, sensibilidade vibratória, propriocepção e noção de posição segmentar. Indivíduos desenvolvem ataxia propioceptiva com abatiestesia (perda da noção de posição segmentar) com sinal de Romberg, marcha talonante e alterações nas provas de coordenação, principalmente nos membros inferiores. Quando envolvem os membros superiores, os pacientes com estes estendidos apresentam posições diferentes dos dedos que habitualmente movimentam-se involuntariamente. Trata-se da pseudoatetose por comprometimento da propriocepção. Os reflexos tendinosos estão reduzidos ou abolidos ([Quadro 70.10](#)).

Quadro 70.10 Afecções ou síndromes que cursam com polineuropatias associadas a disautonomias

Diabetes melito
SGB
Pandisautonomia aguda
Amiloidose familiar ou adquirida
Porfíria
Paraneoplásica
Neuropatia hereditária sensitivoautônômica
Insuficiência autonômica pura

Hipertrofia de troncos nervosos

Em algumas PN os nervos periféricos tornam-se espessados, sendo facilmente palpáveis. Os nervos de mais fácil palpação são o ulnar no cotovelo, o fibular na cabeça da fibula, o auricular posterior e o radial. As neuropatias que mais se acompanham de espessamento dos troncos nervosos são as devidas à hanseníase, CMT1, amiloidose, PDIC, acromegalia e neurofibromatose ([Figura 70.3](#)).



FIGURA 70.3 Espessamento de nervo ulnar de enfermo com hanseníase.

Sinais e sintomas autonômicos

Diversos são os sintomas que refletem o comprometimento autonômico. Destacam-se: hipotensão postural, labilidade pressórica, bradi ou taquicardia, alterações da sudorese, boca seca, olhos secos, síncope, pré-síncope, constipação intestinal, diarreia noturna, impotência sexual, controle anormal da micção e distúrbios pupilares. Não é comum o comprometimento isolado do sistema nervoso autonômico. Na maioria das vezes, esse comprometimento está associado a distúrbios sensitivos ou motores.

As principais causas de PN com envolvimento do sistema nervoso autônomo estão catalogadas no [Quadro 70.11](#).

Quadro 70.11 Principais causas de PN com envolvimento do sistema nervoso autônomo

- Diabetes Melito
- SGB
- Pandisautonomia aguda
- Amiloidose familiar ou adquirida
- Porfria
- Paraneoplásica
- NHSA
- Insuficiência autonômica pura

Comprometimento de nervos cranianos

Os nervos cranianos nada mais são do que nervos periféricos, que nascem no tronco cerebral. Podem,

portanto, estarem comprometidos em algumas PN. É o caso da diplegia facial periférica, que ocorre em quase 50% dos casos da SGB. O comprometimento do nervo vago pode ser constatado na SGB e na PN pós-diférica. Por vezes, o comprometimento dos nervos cranianos, de modo bilateral, predomina sobre os sinais sensitivos e motores dos membros. Constitui a variante craniana das PN.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das PN é essencialmente clínico. Uma anamnese minuciosa e o exame neurológico completo são suficientes para o diagnóstico da PN e sua determinante etiológica. Porém, por vezes é necessário recorrer a exames subsidiários para esclarecer a causa.

Exames complementares

Eletroneuromiografia (ENMG)

A ENMG associa a medida da neurocondução sensitiva e motora ao estudo dos potenciais musculares. Deve acompanhar, quando possível, o exame físico de todo paciente com doença do SNP. Serve para o discrimine diagnóstico com as doenças medulares, da placa motora e dos músculos. Informa se a PN é do tipo axonal ou desmielinizante e é de ajuda para a determinação do prognóstico das NP.

Exames de sangue e urina

Outros exames podem ser necessários: glicemia de jejum e pós-prandial na suspeita de PN diabética, hemograma e VHS nas neuropatias inflamatórias. A avaliação da função renal deve ser solicitada quando há suspeita de neuropatia urêmica. A dosagem de vitamina B₁₂, homocisteína e ácido metilmalônico podem denunciar uma carência de vitamina. Devem ser mensurados os hormônios da tireoide e realizada a pesquisa de VIH (vírus da imunodeficiência humana) ou *HIV* em inglês, VTLH (vírus T-linfotrófico humano) ou *HTLV-1* em inglês e a reação para doença de Lyme. As substâncias tóxicas, que costumam lesar os nervos periféricos devem ser procuradas não só no sangue, como na urina e em pelos pubianos. No sangue e na urina em casos especiais devem ser realizadas as pesquisas de porfirinas e ou seus metabolitos. Na PN etílico-carencial temos a diminuição dos níveis séricos de tiamina, o aumento dos níveis de piruvato séricos e a queda da atividade da transcetolase eritrocitária. Nas PN paraneoplásicas e autoimunes faz-se necessária a pesquisa de anticorpos anti-Hu, anti-Pi, anti-GM1, anti-GQ1D e outros. Nas PN hereditárias realizam-se testes genéticos para a classificação correta dessas PN. O tipo mais comum da doença de Charcot-Marie-Tooth é ligado à duplicação do gene da proteína PMP 22 no cromossomo 17. Na polineuropatia amiloidótica familiar ocorre mutação na transtirretina (substituição da valina pela metionina na posição 30 da proteína). Grande parte desses exames já está disponível comercialmente.

Exame do líquido cefalorraquidiano (LCR)

É importante nas PN desmielinizantes, quando as proteínas costumam estar elevadas e nas PN infecciosas com alterações específicas. Na SGB e na polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) devidas ao VIH, encontramos aumento da celularidade, e nas PN pelo citomegalovírus (CMV) existem polimorfonucleares no LCR.

Biópsia de nervo

É realizada em nervo sensitivo superficial, sendo o sural o mais biopsiado. É importante quando outros

exames não invasivos não esclarecem o diagnóstico etiológico. Somente deve ser realizada em centros especializados, pois requer tecnologia adequada. É mandatória para o diagnóstico de vasculite, hanseníase, amiloidose e outras afecções mais raras. Além disso, os achados anatomopatológicos podem ajudar no prognóstico mostrando se a PN está evoluindo ou em processo de regeneração.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algumas afecções podem-se confundir com as neuropatias periféricas. Entre elas temos:

Miopatias

Nas miopatias a fraqueza costuma ser proximal, no entanto existem miopatias de predominância distal, que à primeira vista mimetizam polineuropatia. A ausência de distúrbios sensitivos subjetivos e objetivos, os reflexos profundos que só estarão abolidos tardiamente e a ausência de reflexos idiomusculares tornam mais provável o diagnóstico de doença muscular. Em casos mais difíceis o aumento de enzimas musculares séricas e o padrão da ENMG confirmam a natureza miopática. As miopatias metabólicas paroxísticas e agudas, por excesso ou deficiência de potássio acompanhando-se de abolição dos reflexos tendíneos, também podem mimetizar PN agudas. A regressão rápida das paralisias e a ausência dos distúrbios sensitivos ajudam neste discrimine.

Mielopatias

Certas mielopatias agudas que se acompanham de abolição de reflexos profundos simulam, por vezes, doença do SNP. Porém nesta, quase sempre temos alterações da sensibilidade em nível e a presença de distúrbios esfinterianos. Quando o comprometimento é de raízes da cauda equina, pode-se confundir com lesão do cone medular. Entretanto, a precocidade dos distúrbios esfinterianos, a simetria das alterações sensitivas e a quase ausência de dor, localizam o processo na porção terminal da medula.

Lesões do tronco cerebral

Tetraplegias flácidas agudas podem ocorrer por comprometimento vascular no tronco cerebral, com preservação da consciência. Nesses casos o comprometimento de outras vias longas e a paralisia concomitante de múltiplos nervos cranianos fazem o diagnóstico mais fácil. No entanto, em algumas ocasiões, somente a realização de ressonância magnética, visando o tronco cerebral corroboram o diagnóstico.

TRATAMENTO

Foge do escopo deste capítulo o tratamento específico das diversas etiologias das PN. Lembramos que em primeiro lugar, verificando-se a determinante etiológica, esta deve ser corrigida, quando possível. Em algumas NP como as hereditárias, degenerativas, paraneoplásicas e outras menos frequentes, deve-se instituir tratamento fisioterápico para amenizar a progressão da afecção, evitar procedimentos que possam agravá-las e tentar explicar aos enfermos e seus familiares a evolução da doença, muitas vezes sendo necessária a concomitância de orientação psicológica. Nas NP de natureza hereditária, o aconselhamento genético torna-se indispensável, na dependência do tipo da herança e da frequência do gene na população.

REFERÊNCIAS

- Ahrens, EM, Meckler, RJ, Callen, JP. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Int J Dermatol*. 1986; 25(5):314–316.
- Albers, JW, Fink, JK. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve*. 2004; 30(4):410–422.
- Azulay, JP, Pouget, J. Diabetic neuropathies. *Rev Prat*. 2001; 51(16):1783–1787.
- Batohn, RJ, Sahenk, Z, Warmolts, JR, et al. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol*. 1991; 48(11):1130–1135.
- Burlina, AP, Sims, KB, Politei, JM, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol*. 2011; 27:11–61.
- Burns, T, Schaublin, GA, Dyck, PJ. Vasculitic neuropathies. *Neurol Clin*. 2007; 25(1):89–113.
- Casey, E. Natural history of radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011; 22(1):1–5.
- England, JD, Asbury, AK. Peripheral neuropathy. *Lancet*. 2004; 363(9427):2151–2161.
- Gnann, JW, Jr., Whitley, RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002; 347(5):340–346.
- Heidenreich, WF. Hereditary neuropathy. *J Insur Med*. 2010; 42(1):30–33.
- Helton, EB, Savage, DG, Brust, JC, et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*. 1991; 70:229–245.
- Hughes, H, Cornblath, DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005; 366(99497):1653–1666.
- Koike H Tanaka, F, Sobue, G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24(5):504–510.
- Kutlu, G, Gomceli, YB, Sonmez, T, et al. Peripheral neuropathy and visual evoked potential changes in workers exposed to n-hexane. *J Clin Neurosci*. 2009; 16(10):1296–1299.
- Martyn, CN, Hughes, RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62:310–318.
- Nobile-Orazio, E, Meucci, N, Baldini, L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain*. 2000; 123:417–710.
- O'Leary, CP, Willison, HJ. Autoimmune ataxic neuropathies (sensory ganglionopathies). *Curr Opin Neurol*. 1997; 10(5):366–370.
- Orr, CF, Ahlskog, JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol*. 2009; 66(7):865–869.
- Parry, GJP, Clark, S. Neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve*. 1988;

22:103–107.

Patijn, J, Vallejo, R, Janssen, M, et al. Carpal tunnel syndrome. *Pain Pract.* 2011; 11(3):297–301.

Quasthoff, S, Hartung, HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol.* 2002; 249(1):9–17.

Sawai, S, Misawa, S, Kobayashi, M, et al. Multifocal conduction blocks in sarcoid peripheral neuropathy. *Intern Med.* 2010; 49(5):471–474.

Sergio, F, Vento, S, Monaco, S, et al. Human Immunodeficiency Virus–Associated Peripheral Neuropathies. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(2):213–219.

Skacel, M, Antunes, SL, Rodrigues, MM, et al. The diagnosis of leprosy among patients with symptoms of peripheral neuropathy without cutaneous lesions: a follow-up study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000; 58(3B):800–807.

Théaudin, M, Couvert, P, Fournier, E, et al. Lewis-Sumner syndrome and Tangier disease. *Arch Neurol.* 2008; 65(7):968–970.

Thomas, PK, Ochoa, J. Clinical Features and differential diagnosis. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders; 2005:749–774.

Thomson, RM, Parry, GJ. Neuropathies associated with excessive exposure to lead. *Muscle Nerve.* 2006; 33(6):732–741.

Tracy, A, Dyck, PJ, Dyck, PJ. Primary amyloidosis presenting as upper limb multiple mononeuropathies. *Muscle Nerve.* 2010; 41(5):710–715.

Vallat, JM, Sommer, C, Magy, L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol.* 2010; 9(4):402–412.

Verschueren, A, Azulay, JP, Attarian, S, et al. Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve.* 2005; 31(1):88–94.

Zager, EL, Pfeifer, SM, Brown, MJ, et al. Catamenial mononeuropathy and radiculopathy: a treatable neuropathic disorder. *J Neurosurg.* 1998; 88(5):827–830.

Poliganglionopatias

Marcondes C. França, Jr. e Anamarli Nucci

DEFINIÇÃO, VISÃO GERAL E HISTÓRIA

As poliganglioneuropatias (PGN) constituem um subgrupo de neuropatias periféricas cuja característica comum é a agressão primária ao corpo celular dos neurônios situados nos gânglios da raiz dorsal (GRD). São também conhecidas como ganglionopatias ou neuronopatias sensitivas, ou ainda neuropatias atáxicas, em virtude de sua principal manifestação clínica.

As PGN foram descritas inicialmente por Denny-Brown em 1948. Este autor relatou os casos de dois pacientes com câncer de pulmão que desenvolveram agudamente uma polineuropatia sensitiva com hipoestesia envolvendo pernas e braços, mas também regiões atípicas como a face e a língua em um dos pacientes e o abdome no outro. A evolução de ambos foi fatal e na necropsia havia “uma perda maciça de neurônios nos GRD, sem anormalidades associadas nas raízes ventrais”.

Na década de 1960, Dyck e colaboradores apresentaram dados histopatológicos, confirmando que diversos pacientes acompanhados na Mayo Clinic com neuropatia periférica tinham os GRD como sítio primário de agressão. Nos anos seguintes, diversos estudos relacionando as PGN a distúrbios neoplásicos, autoimunes e intoxicações foram publicados. Curiosamente, algumas etiologias classicamente associadas às neuropatias comprimento-dependentes também foram encontradas em pacientes com PGN. Isto motivou, no fim da década de 1980, a publicação de critérios diagnósticos visando diferenciar as PGN das polineuropatias sensitivas. Com o advento de novas ferramentas diagnósticas – em especial, da neurofisiologia clínica e da ressonância magnética (RM), recentemente novos critérios foram propostos.

Algumas razões tornam importante o reconhecimento das PGN como um grupo distinto de neuropatias na prática neurológica. Ao contrário do que ocorre nas polineuropatias axonais, a lista de causas associadas às PGN não é tão ampla, o que facilita a investigação complementar. Além disso, as PGN podem constituir a manifestação inaugural de diversas enfermidades sistêmicas, incluindo neoplasias. Em consequência, a identificação da PGN permitiria um diagnóstico mais precoce da doença subjacente, momento no qual os tratamentos específicos teriam maior chance de êxito. Finalmente, sabemos que existem etiologias potencialmente tratáveis para PGN. Nesses casos, há evidências de que o prognóstico de longo prazo esteja relacionado à precocidade do tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

As PGN são consideradas raras, mas o subdiagnóstico é um problema, especialmente no nosso meio. Devido à heterogeneidade etiológica, existem poucos dados a respeito da epidemiologia das PGN, quase todos relacionados às formas paraneoplásica e autoimune da doença.

As síndromes paraneoplásicas neurológicas acometem cerca de 0,01% de todos os pacientes oncológicos. Um levantamento europeu multicêntrico recente apontou a PGN como a síndrome

paraneoplásica mais frequente, acometendo cerca de 25% dos pacientes. A neoplasia de pequenas células de pulmão foi a mais frequentemente associada às PGN, seguida pelas neoplasias de ovário, mama e linfomas não Hodgkin. A síndrome de Sjögren, por outro lado, afeta de 1 a 2% da população. Nessa enfermidade, cerca de 50% dos pacientes desenvolvem neuropatia periférica e, desses, cerca de 20% apresentam padrão típico de PGN e ataxia sensitiva.

ETIOLOGIA

A lista de etiologias para as PGN é ampla e inclui distúrbios autoimunes, tóxicos, infecciosos e hereditários.

PGN como manifestação paraneoplásica foi a primeira forma descrita da doença. Entre os distúrbios autoimunes, merecem destaque a síndrome de Sjögren, a hepatite autoimune e as gamopatias monoclonais. Recentemente, PGN relacionada à intolerância ao glúten e à crioglobulinemia foram também relatadas. Os quimioterápicos, especialmente os compostos com platina e a hipervitaminose B₆, são as causas mais frequentes de natureza tóxica. Os retrovírus – tanto VIDH (HIV) quanto o VLTH (HTLV) – são os principais agentes infecciosos relacionados às PGN.

Diversas doenças hereditárias apresentam dano aos GRD como parte de seu fenótipo, tanto isoladamente quanto em associação com outros achados. A ataxia de Friedreich (FRDA), a ataxia por deficiência de vitamina E, a doença de Kennedy e algumas ataxias espinocerebelares apresentam PGN como um dos elementos-chave. Algumas doenças mitocondriais, como a síndrome SANDO (*sensory ataxic neuropathy, dysarthria, ophthalmoplegia*) relacionada às mutações do gene POLG1, também apresentam PGN.

Ainda assim, cerca de 50% dos casos de PGN são considerados idiopáticos. Nesses casos, o curso crônico é geralmente indolente.

PATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

Os neurônios dos GRD apresentam algumas peculiaridades que os tornam vulneráveis a diversos processos patológicos. A barreira hematoneural no nível dos GRD é mais permeável, o que facilita a passagem de imunoglobulinas e toxinas, que são os efetores da agressão em várias formas de PGN imunomediadas e paraneoplásicas. Além disso, as grandes células pseudounipolares dos GRD têm prolongamentos axonais extremamente longos que se dirigem tanto à periferia quanto ao sistema nervoso central. Por isso, a demanda metabólica desses neurônios é muito elevada e alterações em vias energéticas (como nas citopatias mitocondriais e na FRDA), vias de sinalização hormonal (como na doença de Kennedy) e de reparo de DNA (como na toxicidade da cisplatina) podem facilmente ocasionar morte celular. Paralelamente, as fibras sensitivas periféricas expressam diversas proteínas de membrana que agem como receptores para vírus (em especial os herpesvírus), facilitando seu fluxo centrípeto até os corpos celulares com posterior agressão direta.

A fisiopatologia da síndrome anti-Hu é bem caracterizada. A proteína HuD é o principal antígeno contra o qual se dirige o processo autoimune. Trata-se de uma molécula que é fartamente expressa nos núcleos de diversos tipos de neurônios, particularmente nos GRD. Alguns tumores, como o câncer de pequenas células de pulmão e o neuroblastoma, também expressam HuD. Nessas neoplasias, a expressão da proteína pode ocorrer na superfície das células malignas acoplada ao complexo MHC tipo I, sendo, portanto capaz de desencadear uma resposta imunomediada por linfócitos T CD8. Ocorre, então, a expansão oligoclonal de linfócitos T que vão infiltrar os GRD e promover a agressão aos neurônios. Este modelo de disfunção imune primariamente celular é corroborado pelos achados de anatomia patológica, que mostram infiltração por linfócitos citotóxicos, mas ausência de deposição de

complemento ou imunoglobulinas em biópsias de GRD em pacientes com PGN paraneoplásica.

Na PGN relacionada à síndrome de Sjögren, o substrato patológico observado nas biópsias é de uma ganglionite linfocítica, mediada por linfócitos CD8. O padrão é bastante semelhante àquele encontrado nas formas paraneoplásicas, mas ainda não se sabe o antígeno desencadeador da cascata inflamatória.

Cerca de metade das PGN ainda são classificadas como idiopáticas. Nesse grupo existem evidências de que um processo imunomediado também possa estar implicado. Há diversos relatos de casos de pacientes com PGN idiopática associada a enfermidades sabidamente autoimunes como miopatias inflamatórias e collagenoses. Outros pacientes apresentam positividade para anticorpos antigangliosídeos ou exame do LCR com pleocitose ou aumento da concentração de proteínas. Nesse contexto, nosso grupo teve a oportunidade de estudar recentemente o perfil imunológico, em sangue periférico e no LCR, de uma grande coorte de pacientes com PGN idiopática. Encontramos aumento da expressão de IL-17 com redução combinada da expressão de IL-27 no LCR desses pacientes. Paralelamente, encontramos aumento da proporção de linfócitos CD8, mas não CD4, no sangue e no LCR dos pacientes com duração de doença inferior a cinco anos quando comparado aos com mais de cinco anos. Em conjunto, esses achados sugerem que uma disfunção do braço celular da imunidade também esteja presente nas PGN idiopáticas, especialmente no início da doença.

ACHADOS CLÍNICOS

Os pacientes com PGN apresentam comprometimento preferencial das fibras sensitivas grossas. Por isso, apresentam precocemente instabilidade de marcha evoluindo para franca ataxia sensitiva. Na verdade, a queixa de perda de equilíbrio é o que motiva a procura inicial ao médico em boa parte dos casos. A ataxia sensitiva também é a principal causa de incapacidade relacionada à doença, levando muitos pacientes a ficarem restritos à cadeira de rodas.

As fibras sensitivas finas são danificadas em muitos pacientes, produzindo tanto sintomas negativos – como dormência, quanto positivos – como parestesias, alodinia e dor neuropática (geralmente em membros inferiores). Recentemente, vêm sendo descritos pacientes com um quadro típico de PGN, mas com sintomas exclusivamente relacionados às fibras finas. Esses pacientes não apresentam ataxia, mas têm áreas multifocais de alteração da sensibilidade tátil e dolorosa, lembrando queimadura solar (daí o termo empregado por alguns autores *sunburn syndrome*).

O exame neurológico nas PGN apresenta uma evidente dissociação entre as anormalidades motoras (muito discretas) e sensitivas (muito evidentes). O exame de sensibilidade evidencia uma distribuição assimétrica e multifocal das áreas de hipoestesia. Não é raro encontrarmos pacientes com hipoestesia predominante nos membros superiores em detrimento dos membros inferiores. Outros têm áreas de hipoestesia muito marcantes na face e no tronco, regiões pouco afetadas nas neuropatias comprimento-dependentes. Praticamente todas as modalidades sensoriais – tato, dor, temperatura, vibração e propriocepção – estão alteradas. Além disso, observa-se arreflexia global, marcha tabética e alterações nas provas de coordenação apendicular, que são muito agravadas com o fechamento dos olhos. Há alguns pacientes que desenvolvem pseudoatetose nos mãos, particularmente nos quirodáctilos, por uma alteração extrema de propriocepção.

A força muscular se encontra preservada na maioria das vezes. Entretanto, pode-se ter uma falsa impressão de paresia ao examinar determinados pacientes, especialmente quando não estão olhando diretamente o movimento. Isso ocorre porque os referidos pacientes não são capazes de manter constante a intensidade da contração muscular sem o auxílio da visão. Nistagmo não é comum. Sinais de disfunção autonômica são descritos especialmente nas formas paraneoplásicas e imunes de PGN. Incluem hipotensão ortostática, alterações do hábito intestinal, anormalidades pupilares (pupilas tônicas)

e disfunção erétil.

Existem ainda manifestações clínicas que são etiologia-específicas. Na síndrome paraneoplásica anti-Hu, a PGN associa-se em 20 a 30% dos casos à encefalite límbica, expressa por distúrbios de memória recente, mudanças de comportamento e crises epiléticas parciais complexas. Na FRDA observamos que: os pés têm aumento do cavo plantar, com dedos em martelo; presença de cifoescoliose grave; e anormalidades dos movimentos sacádicos oculares (intrusões do tipo *square-wave jerks*).

O curso das PGN é bastante variável e depende da etiologia subjacente. Nas formas paraneoplásicas e imunomediadas, a doença geralmente se instala de forma subaguda, ao longo de dias ou algumas semanas. A maioria dos casos, entretanto, tem uma evolução crônica, com piora lenta por vários anos seguida por um período de estabilização. Muitos pacientes com esse tipo de evolução são classificados inicialmente como tendo polineuropatia, levando a considerável retardo até que seja feito o correto diagnóstico etiológico. Ao contrário de outras neuropatias imunomediadas, o padrão surto-remissivo não é comum entre as PGN.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os primeiros critérios diagnósticos para as PGN foram propostos por Asbury e colaboradores. São critérios objetivos, adequados para uso na prática clínica, mas carentes de validação. Além disso, não contemplavam alguns dos novos métodos diagnósticos. Por essas razões, novos critérios foram recentemente propostos e validados a partir de um grande estudo caso-controle com uma população de PGN de diversas etiologias ([Tabela 71.1](#)).

Tabela 71.1

Critérios diagnósticos de Camdenssaché e colaboradores

A. Em um paciente com neuropatia puramente sensitiva clinicamente, o diagnóstico de PGN é considerado possível se escore >6,5		
Critério	Sim	Pontos
a – Ataxia nos membros superiores ou inferiores no início do quadro ou no nadir da doença	()	3,1
b – Distribuição assimétrica da perda sensitiva no início do quadro ou no nadir da doença	()	1,7
c – Perda sensitiva não restrita a membros inferiores no nadir da doença	()	2
d – Pelo menos 1 PAS ausente ou 3 PAS com amplitude <30% do limite inferior da normalidade nos membros superiores e que não sejam explicadas por neuropatias compressivas	()	2,8
e – Menos de dois nervos com estudo de condução motora anormal em membros inferiores	()	3,1
B. O diagnóstico de PGN é provável se o escore anterior for >6,5 e se:		
1. A investigação inicial não mostrar alterações em exames complementares e achados de eletroneuromiografia que excluam PGN, e		
2. O paciente tiver uma das seguintes doenças: anticorpos onconeurais ou câncer nos últimos cinco anos, tratamento com cisplatina, síndrome de Sjögren, ou		
3. Ressonância magnética mostrar alteração de sinal nas colunas brandas dorsais da medula espinal		
C. O diagnóstico de PGN é definido se a degeneração dos gânglios da raiz dorsal for demonstrada patologicamente, embora não se recomende a biópsia dos referidos gânglios.		

PAS: Potencial de ação de nervo sensitivo.

PGN: poliganglionopatia.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Os exames complementares são úteis tanto para estabelecer o diagnóstico topográfico (diferenciando as PGN das neuropatias periféricas comprimento-dependentes) quanto para esclarecer a etiologia subjacente. A investigação diagnóstica nas PGN inclui avaliações neurofisiológicas, exames de imagem, anatomia patológica e exames laboratoriais.

NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA

O principal recurso diagnóstico nos casos suspeitos de PGN é a eletroneuromiografia. O padrão habitual é de uma neuropatia com acentuado predomínio sensitivo, sem gradiente de piora em relação às regiões mais distais e aos membros inferiores. O estudo de condução sensitiva normalmente mostra potenciais de ação sensitiva com amplitudes reduzidas difusamente, mas com relativa preservação das latências e das velocidades de condução. Em muitos casos, as amplitudes dos potenciais dos nervos medianos e radiais estão mais reduzidas que nos nervos surais. Além disso, a assimetria de amplitude das respostas é relativamente comum nas PGN.

O índice de amplitude sural-radial (*sural-radial amplitude ratio* – SRAR) é um parâmetro neurofisiológico descrito e validado para investigação de polineuropatias, especialmente nas fases iniciais. Recentemente, alguns autores têm sugerido que este índice também possa ser útil para diferenciar PGN das polineuropatias. Valores de SRAR acima de 0,30 seriam sugestivos de PGN.

O estudo de condução nervosa motora costuma ser normal nas PGN. Entretanto, redução das amplitudes dos potenciais de ação musculares compostos pode ser encontrada em até 18% dos casos, especialmente nos nervos fibular e tibial posterior. Esse tipo de anormalidade parece ser mais intenso nas PGN paraneoplásicas. A eletromiografia não apresenta atividade espontânea anormal ao repouso, tampouco sinais de remodelamento dos potenciais de unidade motora nesses pacientes. Apesar disso, observamos com frequência um padrão anormal de recrutamento das unidades motoras (interferência incompleta) durante a ativação máxima e que costuma melhorar quando o paciente executa a contração observando diretamente o músculo. Este achado provavelmente ocorre em virtude da desinervação dos órgãos tendinosos de Golgi e dos fusos neuromusculares nos músculos esqueléticos.

O estudo do reflexo de piscamento (ou *blink reflex*) também tem sido usado nas PGN. Ele parece ser útil para diferenciar as formas paraneoplásicas das não paraneoplásicas de PGN. Nas primeiras, o reflexo não costuma ser alterado, enquanto nas outras é abolido ou sofre alterações das latências das respostas R1 e R2. Os potenciais evocados somatossensitivos podem ser úteis ao evidenciar anormalidades de condução nas vias sensitivas centrais. A limitação para a obtenção dos potenciais evocados é que muitos pacientes têm dano tão extenso às fibras periféricas, que não se consegue obter respostas com captação proximal para a adequada avaliação.

IMAGEM

A RM da medula cervical é outra ferramenta recentemente incorporada ao arsenal de investigação das PGN. O princípio básico das anormalidades vistas na RM é a degeneração dos prolongamentos centrais dos grandes neurônios pseudounipolares dos GRD, que leva à gliose e atrofia nos cordões posteriores da medula. Por essa razão encontramos, nas sequências ponderadas em T2, lesões hiperintensas restritas aos fascículos grácil e cuneiforme que não são realçadas por contraste paramagnético. Esse achado é observado em 80 a 90% dos pacientes com PGN crônicas ([Figura 71.1](#)). Nesse subgrupo, atrofia medular também é habitual. Curiosamente, a PGN relacionada à infecção pelo HIV apresenta um padrão peculiar de imagem em que apenas o fascículo grácil (mais lateral) tem alteração de sinal.

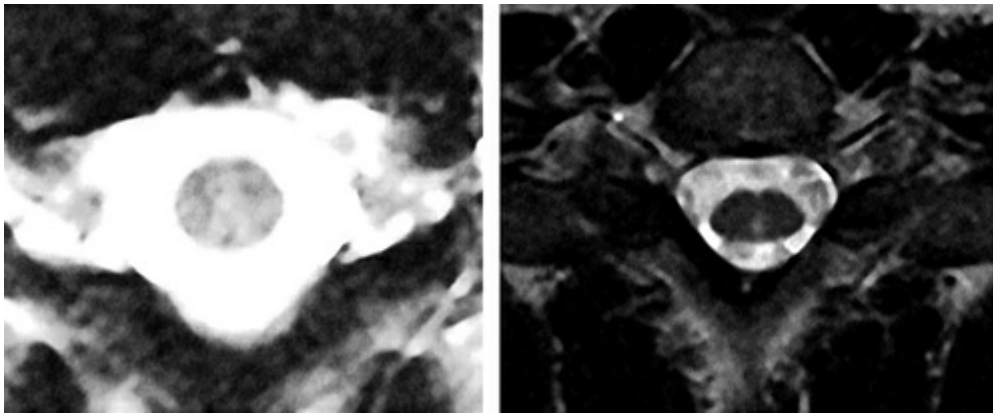


FIGURA 71.1 Ressonância magnética da medula cervical. Sequência T2, cortes axiais mostrando hipersinal colunas brancas dorsais em dois pacientes com PGN crônica.

Não se sabe ainda em que momento as alterações de sinal aparecem nas PGN, de modo que RM pode oferecer informação limitada nas formas agudas da doença. Nos casos com duração de doença inferior a seis meses, a sensibilidade do método parece ser baixa.

ANATOMIA PATOLÓGICA

A biópsia dos GRD é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico das PGN. Os achados patológicos observados são perda neuronal (especialmente dos grandes neurônios), formação dos nódulos de Nageotte (pelas células satélites) e infiltrado mononuclear (variável de acordo com o tempo e a etiologia). Nas formas paraneoplásicas de PGN, a imuno-histoquímica mostra depósitos de IgG intraneurais, mas sem depósitos associados de complemento. Apesar disso, a biópsia de GRD tem importantes restrições – procedimento invasivo, necessidade de microcirurgia e com riscos inerentes – que limitam seu uso a poucos centros e a casos selecionados.

A biópsia de nervo periférico (especialmente do sural) mostra uma perda de fibras mielinizadas e não mielinizadas, com um padrão inespecífico que não permite a diferenciação com as neuropatias comprimento-dependentes. Recentemente, a biópsia de pele com quantificação da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas foi avaliada em pacientes com PGN. Um grupo de pacientes com PGN foi submetido a duas biópsias de pele por *punch* – uma na tíbia distal e outra na região lateral da coxa, e em seguida os espécimes foram corados com o marcador PGP 9.5 para realçar as fibras finas. Os autores observaram que os pacientes com PGN apresentaram uma redução da densidade de fibras, mas com um padrão que não obedecia a um gradiente proximodistal, ao contrário do que ocorre nas polineuropatias.

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

Os recursos descritos anteriormente são úteis para estabelecer o diagnóstico de uma PGN e diferenciá-la de outras formas de neuropatia periférica. O próximo passo é a determinação da etiologia. Embora a lista de causas de PGN seja bem inferior à de polineuropatias, o número de condições a ser investigado ainda é amplo. Nesse sentido, os exames devem ser requisitados a partir da suspeita clínica fundamentada em dados epidemiológicos, da anamnese e dos sinais neurológicos associados.

Nos quadros de instalação aguda ou subaguda, os grupos paraneoplásico e autoimune devem ser inicialmente lembrados. A investigação das formas paraneoplásicas inclui tanto a dosagem de anticorpos (anti-Hu, Anti-CV2) quanto a pesquisa do sítio primário. Esta deve ser feita de forma

abrangente, com exames de imagem e guiada pelo perfil de cada paciente. O 18-FDG/PET pode ser um recurso útil nos casos em que a hipótese de paraneoplasia persista e o *screening* inicial tenha sido negativo. A investigação voltada para as formas autoimunes deve incluir triagem para síndrome de Sjögren – dosagem de FAN, anticorpos anti-SSA (Ro) e SSB (La), teste de Schirmer, biópsia de lábio e cintilografia de glândulas salivares, hepatite autoimune – dosagem de aminotransferases hepáticas, bilirrubinas, eletroforese de proteínas séricas e dosagem do FAN e anticorpos Anti-KLM1, e as gamopatias monoclonais – eletroforese de proteínas séricas, dosagem de imunoglobulinas séricas e eventual biópsia de medula óssea.

Além das etiologias supracitadas, os quadros mais arrastados devem ser investigados quanto à presença de agentes infecciosos, a intoxicações e a distúrbios hereditários. Por isso, as sorologias para retrovírus (HIV e HTLV), hepatites (B e C) e lues assim como dosagens séricas de vitamina E, B₁₂ e B₆ devem ser requisitadas. Entre as PGN geneticamente determinadas, a FRDA é a principal enfermidade e o diagnóstico pode ser feito a partir de testes moleculares apropriados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As polineuropatias desmielinizantes adquiridas constituem o principal diagnóstico diferencial das PGN. Isso ocorre porque as fibras grossas – responsáveis pelas sensibilidades vibratória e proprioceptiva – são também as mais mielinizadas e, portanto, mais vulneráveis à agressão nas doenças autoimunes voltadas contra a mielina periférica. Nos quadros de instalação aguda, a síndrome de Miller-Fisher deve ser diferenciada das PG, através do comprometimento da motricidade ocular e da dosagem dos anticorpos anti-GQ1b. Nos casos crônicos, devemos excluir a variante sensitiva da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica e a neuropatia desmielinizante simétrica distal (DADS). Ambas são condições incomuns cuja expressão clínica é a ataxia sensitiva com déficits motores bastante restritos. Ao contrário das PGN, entretanto, os estudos de condução nervosa motora apresentam um padrão de anormalidades francamente desmielinizantes. Na DADS, essas alterações têm predomínio nitidamente distal e pode haver associação com discrasias de plasmócitos (anticorpos anti-MAG). A síndrome CANOMAD (*chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold agglutinins and anti-disialosyl antibodies*) é considerada por alguns autores como a variante crônica da síndrome de Miller-Fisher e também pode ser confundida com as PGN.

Algumas doenças com comprometimento primário do sistema nervoso central também podem ter apresentação similar à das PGN. Em geral, são mielopatias de curso subagudo ou crônico que causam dano preferencial à coluna branca dorsal. Nesse grupo, merecem destaque a esclerose subaguda combinada da medula por deficiência de vitamina B₁₂ e a esclerose múltipla. A presença do sinal de Lhermitte e de sinais piramidais ajuda no diagnóstico diferencial desses casos. A mieloneuropatia por deficiência de cobre descrita em pacientes em uso de quelantes ou com distúrbios de absorção intestinal é outra mimetizadora das PGN, que deve ser afastada mediante a dosagem sérica do metal.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

De modo geral, as opções de tratamento disponíveis para as PGN ainda são muito restritas. Há poucos estudos sistemáticos voltados para o assunto, em parte devido à heterogeneidade etiológica da doença e à ausência de boas escalas clínicas para mensuração e seguimento da disfunção.

Nas formas imunomediadas, há relatos anedóticos de casos relacionados à síndrome de Sjögren que apresentaram significativa melhora com o uso de imunoglobulina humana endovenosa em altas doses, infliximab, plasmaférese e combinação de azatioprina, plasmaférese e cloroquina. Infelizmente,

a maioria dos casos tem um curso com piora progressiva, que não é modificado por esses tipos de intervenções. Nas formas paraneoplásicas recomenda-se o tratamento precoce da neoplasia primária, mas isso nem sempre resulta em benefício da ataxia. Existem relatos de melhora com o uso de rituximab e com protocolos de quimioterapia agressiva em poucos pacientes com a síndrome anti-Hu. Na nossa experiência, alguns pacientes com formas idiopáticas de PGN e pouco tempo de doença também respondem à imunossupressão, inclusive com melhora de parâmetros neurofisiológicos.

As PGN relacionadas à hipervitaminose B₆ ou à toxicidade dos quimioterápicos com platina devem ser tratadas com a suspensão da exposição aos respectivos agentes. Nesses casos, costuma-se observar a estabilização dos sintomas, mas nem sempre há melhora efetiva. De modo geral, as PGN hereditárias carecem de tratamento específico, embora ensaios clínicos recentes com o uso do idebenone tenham apresentado resultados promissores na ataxia de Friedreich.

Independentemente da etiologia, todo paciente com PGN deve ser fortemente encorajado a participar de um programa de reabilitação. O uso de órteses também deve ser indicado com o objetivo de facilitar a marcha. Além disso, devemos propor medidas sintomáticas voltadas para o tratamento de dor neuropática, câimbras e disfunção autonômica, que são queixas importantes em vários casos.

REFERÊNCIAS

Asbury, AK. Sensory Neuronopathy. *Semin Neurol*. 1987; 7:58–66.

Auger, RG, Windebank, AJ, Lucchinetti, CF, Chalk, CH, Role of the blink reflex in the evaluation of sensory neuronopathy. *Neurology* 1999; 53:407–408

Camdessanché, JP, Jousserand, G, Ferraud, K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain*. 2009; 132:1723–1733.

Caroyer, JM, Manto, MU, Steinfeld, SD. Severe sensory neuronopathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology*. 2002; 59:1113–1114.

Cavalier, L, Ouahchi, K, Kayden, HJ, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet*. 1998; 62:301–310.

Chen, WH, Yeh, JH, Chiu, HC. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol*. 2001; 45:270–274.

Colli, BO, Carlotti, CG, Jr., Assirati, JA, Jr., et al. Dorsal root ganglionectomy for the diagnosis of sensory neuropathies. Surgical technique and results. *Surg Neurol*. 2008; 69:266–273.

Coret, F, Bosca, I, Fratalia, L, et al. Long-lasting remission after rituximab treatment in a case of anti-Hu-associated sensory neuronopathy and gastric pseudoobstruction. *J Neurooncol*. 2009; 93:421–423.

Damasceno, A, França, MC, Jr., Cury, H, Nucci, A. Autonomic dysfunction in non-paraneoplastic sensory neuronopathy: beyond sensory abnormalities. *J Neurol*. 2011; 258:231–237.

Damasceno, A, França, MC, Jr., Nucci, A. Chronic acquired sensory neuron diseases. *Eur J Neurol*. 2008; 15:1400–1405.

Darnell, RB, Posner, JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;

349:1543–1554.

Denny-Brown, D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1948; 11:73–87.

Di Prospero, NA, Baker, A, Jeffries, N, Fischbeck, KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6:878–886.

Dyck, PJ, Gutrecht, JA, Bastron, JA, Karnes, WE, Dale, AJ. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. *Mayo Clin Proc*. 1968; 43:81–123.

França, MC, Jr., D'Abreu, A, Nucci, A, Cendes, F, Lopes-Cendes, I. Prospective study of peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. *Muscle Nerve*. 2009; 40:1012–1018.

França, MC, Jr., D'Abreu, A, Zanardi, VA, et al. MRI shows dorsal lesions and spinal cord atrophy in chronic sensory neuronopathies. *J Neuroimaging*. 2008; 18:168–172.

França, MC, Jr., Faria, AV, Queiroz, LS, Nucci, A. Myositis with sensory neuronopathy. *Muscle Nerve*. 2007; 36:721–725.

Gago, MF, Rosas, MJ, Guimarães, J, et al. SANDO: two novel mutations in POLG1 gene. *Neuromuscul Disord*. 2006; 16:507–509.

Giometto, B, Grisold, W, Vitaliani, R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*. 2010; 67:330–335.

Gøransson, LG, Herigstad, A, Tjensvoll, AB, et al. Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol*. 2006; 63:1612–1615.

Gorson, KC, Herrmann, DN, Thiagarajan, R, et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:163–169.

Griffin, JW, Cornblath, DR, Alexander, E, et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol*. 1990; 27:304–315.

Hadjivassiliou, M, Rao, DG, Wharton, SB, et al. Sensory ganglionopathy due to gluten sensitivity. *Neurology*. 2010; 75:1003–1008.

Horta, CA, Silva, FG, Moraes, AS, et al. Profile of Inflammatory Cells in the CSF and Peripheral Blood, Expression of IL-17 and IL-27 and T Cells mediated Response in Untreated Patients with Idiopathic Ganglionopathy. *Neurology*. 2011; 76:A464.

Horwich, MS, Cho, L, Porro, RS, Posner, JB. Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann Neurol*. 1977; 2:7–19.

Hussain, A, Scelsa, SN. Sensory neuronopathy with Ro antibodies: response to combination immunosuppression. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010; 11:120–123.

- Krarp-Hansen, A, Helweg-Larsen, S, Schmalbruch, H, Rørth, M, Krarp, C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain*. 2007; 130:1076–1088.
- Kuntzer, T, Antoine, JC, Steck, AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve*. 2004; 30:255–268.
- Lauria, G, Pareyson, D, Sghirlanzoni, A. Neurophysiological diagnosis of acquired sensory ganglionopathies. *Eur Neurol*. 2003; 50:146–152.
- Lauria, G, Sghirlanzoni, A, Lombardi, R, Pareyson, D. Epidermal innervation in sensory ganglionopathies: clinical and neurophysiological correlations. *Muscle Nerve*. 2001; 24:1034–1039.
- Malinow, K, Yannakis, GD, Glusman, SM, et al. Subacute sensory neuronopathy secondary to dorsal root ganglionitis in primary Sjögren's syndrome. *Ann Neurol*. 1986; 20:535–537.
- Oh, SJ, Dropcho, EJ, Claussen, GC. Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy responding to early aggressive immunotherapy: report of two cases and review of literature. *Muscle Nerve*. 1997; 20:1576–1582.
- Pandolfo, M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol*. 2009; 256(Suppl 1):3–8.
- Plonquet, A, Gherardi, RK, Creange, A, et al. Oligoclonal T-cells in blood and target tissues of patients with anti-Hu syndrome. *J Neuroimmunol*. 2002; 122:100–105.
- Rance, NE, McArthur, JC, Cornblath, DR, et al. Gracile tract degeneration in patients with sensory neuropathy and AIDS. *Neurology*. 1988; 38:265–271.
- Rosenbaum, R. Neuromuscular complications of connective tissue diseases. *Muscle Nerve*. 2001; 24:154–169.
- Rutkove, SB, Kothari, MJ, Raynor, EM, et al. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1997; 20:1236–1241.
- Schaumburg, H, Kaplan, J, Windebank, A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med*. 1983; 309:445–448.
- Serrano-Munuera, C, Rojas-García, R, Gallardo, E, et al. Antidisialosyl antibodies in chronic idiopathic ataxic neuropathy. *J Neurol*. 2002; 249:1525–1528.
- Sghirlanzoni, A, Pareyson, D, Lauria, G. Sensory neuron diseases. *Lancet Neurol*. 2005; 4:349–361.
- Shimazaki, R, Ueyama, H, Mori, T, et al. Chronic sensory neuronopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J Neurol Sci*. 2002; 194:55–58.
- Takahashi, Y, Takata, T, Hoshino, M, Sakurai, M, Kanazawa, I. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjögren's syndrome. IV immunoglobulin. *Neurology*. 2003; 60:503–505.
- Tora, M, Graus, F, de Bolos, C, Real, FX. Cell surface expression of paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy-associated Hu antigens in small-cell lung cancers and

neuroblastomas. *Neurology*. 1997; 48:735–741.

Wanschitz, J, Hainfellner, JA, Kristoferitsch, W, Drlicek, M, Budka, H. Ganglionitis in paraneoplastic subacute sensory neuronopathy: a morphologic study. *Neurology*. 1997; 49:1156–1159.

Neuropatias Periféricas Associadas à Uremia

Luiz Antonio de Lima Resende

As primeiras descrições clinicopatológicas da polineuropatia urêmica vieram a lume na segunda metade do século passado. A ocorrência de polineuropatia periférica em pacientes com insuficiência renal crônica varia de 10 a 83% dos casos, segundo diferentes autores, com média de 60 a 65%. Observa-se predomínio no sexo masculino. Os principais fatores relacionados com aparecimento de polineuropatia nesta doença são: sexo, grau e duração da insuficiência renal. A polineuropatia periférica da uremia é distal, simétrica, do tipo misto, motora e sensitiva, afetando mais os membros inferiores do que os superiores, usualmente com sintomas sensoriais positivos, do tipo parestesias e disestesias. Frequentemente os pacientes apresentam síndrome das pernas inquietas. A diálise pode prevenir ou melhorar a polineuropatia clinicamente instalada, mas tem pouco efeito sobre a condução nervosa. Não há variação de parâmetros eletrofisiológicos associados a uma única sessão de diálise. Já o transplante pode levar a melhora franca tanto da polineuropatia como das alterações eletrofisiológicas.

Nos estudos eletrofisiológicos observam-se prolongamentos das latências motoras distais geralmente uniformes, diminuição das amplitudes dos potenciais de ação muscular compostos e redução das velocidades de condução nervosa sensitiva e motora. Foram também descritas alterações das ondas F e dos reflexos H. Na última década pouco foi acrescentado ao conhecimento das alterações clínicas, porém houve estudos que indicaram a possibilidade de predição de fator de risco de mortalidade através de estudos da condução motora e em relação à patogênese. A disfunção dos nervos periféricos na uremia estaria relacionada a uma despolarização hipercaliêmica crônica, por sua vez relacionada aos níveis séricos do potássio. Esse achado levou à sugestão de que seria importante a manutenção de níveis séricos do potássio dentro dos parâmetros de normalidade em pacientes renais crônicos para evitar a progressão da polineuropatia urêmica.

COMPROMETIMENTO DOS NERVOS CRANIANOS

A literatura registra neuropatia óptica urêmica, neuropatia óptica isquêmica, papiledema bilateral por pseudotumor cerebral, efeito colateral de drogas ou neurite óptica, paralisia isolada do VI nervo craniano e distúrbios vestibulares relacionados ao VIII nervo craniano. Há registros de alterações dos potenciais evocados auditivos, relatos de casos de síndrome de Tolosa-Hunt ou de neuropatia urêmica do nervo vago. Em uma tese de doutorado defendida em nosso meio, foram realizados estudos clínicos detalhados dos nervos cranianos numa população de 44 pacientes urêmicos em hemodiálise. Evidências clínicas de alterações trigeminais, sensitivas e/ou motoras foram encontradas em 20 pacientes (45% dos casos). Encontraram-se, em ordem decrescente, o comprometimento dos nervos vestibulococlear (26 pacientes), óptico (21), olfatório (10), facial e/ou intermédio de Wrisberg (seis), glossofaríngeo (três), hipoglosso (dois). Nenhum dos pacientes apresentou paralisias de III, IV ou VI nervos, embora uma paciente tivesse oftalmoplegia internuclear anterior (de causa indeterminada).

Há poucos estudos eletrofisiológicos a respeito do reflexo trigêmino-facial (*blink reflex*) na

insuficiência renal crônica que podem indicar o comprometimento do sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

- Asbury, AK. Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic respiratory insufficiency, and critical illness. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3. ed. Philadelphia: Saunders; 1993:1251–1264.
- Bertotti, MEZ Alterações odontológicas em pacientes urêmicos em hemodiálise e suas possíveis correlações com neuropatias de nervos cranianos [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 2006.
- Bertotti, MEZ Neuropatia trigeminal em pacientes urêmicos em hemodiálise [tese de doutorado]. Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, São Paulo, 2011.
- Bolton, CF. Electrophysiological changes in uremic neuropathy after renal transplantation. *Neurology*. 1976; 26:152–157.
- Bolton, CF. Electrophysiological changes in uremic neuropathy after renal transplantation. *Neurology*. 1976; 26:152–157.
- Buono, LM, Foroozan, R, Savino, PJ, et al. Posterior ischemic optic neuropathy after hemodialysis. *Ophthalmology*. 2003; 110(6):1216–1218.
- Chaumont, P, Lefevre, J, Lericque, JL. Explorations électrologiques au cours des insuffisances rénales graves. *Rev Neurol (Paris)*. 1963; 108:99–103.
- Friedman, AS, Fokert, V, Khan, GA. Recurrence of systemic lupus erythematosus in a hemodialysis patient presenting as a unilateral abducens nerve palsy. *Clin Nephrol*. 1995; 44(5):338–339.
- Garrigues, PH, Clemente, MJ. Chronic renal insufficiency and the vestibular system. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 1987; 14(6):605–618.
- Jebsen, RH, Tenckhoff, H, Honet, JC. Natural history of uremic polyneuropathy and effects of dialysis. *N Eng J Med*. 1967; 277:327–330.
- Kimura, J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice. Philadelphia: F.A. Davis, 1983; 323–351.
- Krishnan, AV, Kiernan, MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve*. 2007; 35(3):237–290.
- Laaksonen, S, Voipio-Pulkki, L, Erkinjuntti, M, et al. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *J Intern Med*. 2000; 248(1):21–26.
- Marin, OSM, Tyler, HR. Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy. *Neurology*. 1961; 11:999–1002.
- Marra, TR. Proximal vs distal nerve conduction measurements in uremic neuropathy. *Electromyogr clin*

Neurophysiol. 1988; 28:439–444.

Mourani, CC, Mallat, SG, Moukarzel, MY, et al. Kidney transplantation after severe form of pseudotumor cerebri. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12(9):709–711.

Nielsen, VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. V. Sensory and motor conduction velocity. *Acta Med Scand.* 1973; 194:445–454.

Nielsen, VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. VII. Longitudinal course during terminal renal failure and regular hemodialysis. *Acta Med Scand.* 1974; 195:155–161.

Nielsen, VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. VI. The relationship between sensory and motor nerve conduction and kidney function, azotemia, age, sex, and clinical neuropathy. *Acta Med Scand.* 1973; 194:455–462.

Oh, SJ, Clemens, RS, Lee, YW, Diethelm, AG. Rapid improvement in nerve conduction velocity following renal transplantation. *Ann Neurol.* 1978; 4:369–372.

Resende, LAL, Caramori, JC, Kimaid, PA, et al. Blink reflex in end-stage-renal disease patients undergoing hemodialysis. *J Electromyogr Kinesiol.* 2002; 12(2):159–163.

Sain, JS, Jain, IS, Shar, S, et al. Uremic optic neuropathy. *J Clin Neuroophthalmol.* 1989; 9(2):131–133.

Stosovic, M, Nikolic, A, Stanojevic, M, et al. Nerve conduction studies and prediction of mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2008; 30(7):695–699.

Suppiej, A, Montini, G, Casara, G, et al. Evoked potentials before and after anemia correction with recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease. *Child Nephrol Urol.* 1992; 12(4):197–201.

Tatsumi, H, Takeuchi, Y, Hanaoka, M, et al. Tolosa Hunt syndrome un uraemic patients undergoing maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(9):2370–2372.

Vital, G, Savica, V, Calabró, R, et al. Uremic vagal neuropathy: has parathyroid hormone a pathogenic role? *Func Neurol.* 1986; 1(3):253–259.

Winkelmayer, WC, Eigner, M, Berger, O, et al. Optic neuropathy un uremia: an interdisciplinary emergency. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(3):E23.

Esclerose Lateral Amiotrófica

Marco Antonio Troccoli Chieia e Acary Souza Bulle de Oliveira

A esclerose lateral amiotrófica (ELA), também conhecida como *Lou Gehrig's disease*, ou ainda doença de Charcot, é uma doença neurodegenerativa que afeta as células nervosas no cérebro, tronco cerebral e medula espinal. O termo amiotrófico provém da língua grega: *a* significa não ou negativo, *myo* refere-se ao músculo, e *trophic*, meio-nutrição – “não músculo alimentação”, ou seja, músculo sem energia. Quando um músculo não tem qualquer alimento, ele tem “atrofia”. “Lateral” identifica as áreas da medula espinal em que as porções de células nervosas estão localizadas. Como essa área sofre degeneração, leva à cicatriz ou ao endurecimento (“esclerose”) na região. A degeneração progressiva dos neurônios motores em ELA eventualmente leva à sua morte através da perda do controle do movimento ou contração muscular voluntária, sobretudo em músculos essenciais à vida, como o diafragma e os intercostais, levando ao óbito 3 a 5 anos após o início dos sintomas.

As primeiras descrições referentes à doença do neurônio motor começaram em 1865, com Jean-Martin Charcot, em uma paciente do sexo feminino que apresentou crise de histeria, com doença associada ao acometimento do neurônio motor superior e alterações em necropsia descritas como esclerose em coluna lateral da medula espinal. Em 1869, o Dr. Charcot encontrou casos de paralisia infantil que apresentavam acometimento limitado à substância cinzenta localizada na coluna anterior da medula. Posteriormente, novas necropsias revelaram pacientes com lesões associadas da substância cinzenta ventral e dos tratos da substância branca, localizados nas colunas laterais da medula, elaborando-se o conceito de dualidade do sistema nervoso constituído de uma coluna lateral medular, que causaria a manifestação clínica de paralisia crônica com hipertonía e sem atrofia, e de uma coluna ventral cinzenta, que se manifestaria pela atrofia muscular sem contratura. Descrições de Aran, em 1850, sobre atrofia muscular progressiva e Duchenne, em 1860, sobre paralisia muscular progressiva da língua, palato e lábios, conhecida como paralisia bulbar progressiva, enriqueceram conhecimentos sobre o envolvimento do sistema motor (Aran, 1850). Em 1873, Charcot assume a cadeira de anatomia patológica do Hospital Salpêtrière, em substituição ao Dr. Alfred Vulpian, e permanece por uma década, com enormes contribuições para literatura e formação dos conceitos das doenças que afetam o neurônio motor. No ano seguinte, 1874, aconteceu a descrição original de Jean-Martin Charcot e Alix Joffroy. A apresentação clínica de 20 pacientes com atrofia muscular (amiotrofia) e espasticidade, associada ao endurecimento da porção lateral da medula espinal (esclerose lateral) e lesões do corno anterior da medula em cinco necrópsias, foi nomeada por Charcot como “*de la sclérose laterale amyotrophique*” (esclerose lateral amiotrófica – ELA).

Os pacientes diagnosticados com ELA não recebiam um tratamento específico. Eles eram orientados a voltar para casa para organizarem a vida naquele pouco tempo de sobrevida esperada, uma vez que nada mais poderia ser feito. Nem mesmo a descoberta de ELA em Lou Gehrig, famoso jogador de beisebol norte-americano, cujo nome tornou-se epônimo de ELA nos EUA, falecido em 1941, aos 37 anos de idade, mudou esse comportamento. Lou Gehrig recebeu, como forma de tratamento experimental, injeções de vitamina E, aparentemente sem qualquer mudança na história natural da

doença.

Nos anos 1950, novas formas da doença foram reconhecidas, especialmente na forma regional do complexo ELA/demência/Parkinson, em Guam, uma das Ilhas Marianas.

Em 1969, coincidindo com o Simpósio Internacional em Doenças do Neurônio Motor, com publicações de trabalhos com novas técnicas diagnósticas em eletrofisiologia (eletroneuromiografia) e com novas teorias, os estudos em ELA tiveram um maior estímulo, embora uma explosão de publicações somente começasse ocorrer nos anos 1980 (Eisen AA, 2007). O [Quadro 73.1](#) apresenta uma visão diacrônica da ELA.

Quadro 73.1 Linha do tempo da ELA

1830 – Bell descreve um caso de paralisia progressiva dos membros e língua, com preservação da sensibilidade
1850 – Aran nomeia a condição como atrofia muscular progressiva (AMP)
1853 – Duchenne reclama prioridade sobre a reportagem de Aran a respeito da AMP
1865 – Charcot descreve a esclerose lateral Primária (ELP)
1870 – Charcot descreve a paralisia bulbar progressiva (PBP)
1874 – Charcot nomeia a ELA (de la sclérose laterale amyotrophique)
1883 – PBP e ELA são unidas como se fossem a mesma síndrome
1899 – Gowers considera que ELA e PBP são causadas por degeneração do neurônio motor

1900 – Guam: descrição de ELA-like
1930 – Brain considera que ELA e doença do neurônio motor (DNM) são sinônimos
1939 – Diagnóstico de Lou Gehrig e primeiro ensaio clínico com vitamina E
1941 – Lou Gehrig morre com ELA
1943 – Injeções de vitamina E mostraram-se ineficazes no tratamento de ELA
1950 – Levi-Montalcini descreve o fator de crescimento nervoso
1952 – Hirano descreve o complexo ELA/demência/Parkinson em Guam
1957 – É realizado, pela Mayo Clinic, o primeiro simpósio em ELA/DNM
1959 – Descrição da ELA familiar com envolvimento associado da coluna posterior
1969 – Kurland-Norris organiza o I International Symposium on ALS/MND
1969 – Lambert estabelece o critério diagnóstico usando eletroneuromiografia (ENM)
1970 – Incorporação do ENMG como critério diagnóstico de ELA
1972 – Fundação da Amyotrophic Lateral Sclerosis Organization of America (ALSOA)
1973 – Fundação da National Amyotrophic Lateral Sclerosis Foundation (NALSF)
1980 – Reportagem sobre o fator de crescimento nervoso (FGN)
1984 – Uso de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) em ELA
1985 – Fundação da Amyotrophic Lateral Sclerosis Association (ALSA), formada pela associação da ALSOA com a NALSA

1987 – Anormalidade do metabolismo do glutamato em ELA.

1989 – A Motor Neuron Disease Association, do Reino Unido, hospeda o 1st International Symposium of the International Alliance of ALS/MND Associations

1993 – Identificação do gene SOD-1

1994 – Publicação dos critérios diagnósticos de ELA conhecidos como World Federation of Neurology (WFN) El Escorial Criteria

1995 – O primeiro ensaio clínico terapêutico positivo para Riluzol[®] mostrou-se efetivo, prolongando a sobrevida dos pacientes

1997 – A Academia Americana de Neurologia cria um grupo especial de estudo para doenças neuromusculares

1998 – Critério diagnóstico revisado de ELA: WFN Airlie House Criteria for diagnosis of ALS revisited

1999 – Fundação da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica

2000 – Foi desenvolvido um modelo animal de ELA (transgenic mouse model of ALS)

2002 – 13th International Symposium on ALS/MND: Letizia Mazzini descreve o primeiro tratamento com célula-tronco em ELA

2008 – 19th International Symposium on ALS/MND – Cianobactéria como fonte de BMAA e possível causa de ELA

Várias pessoas famosas são portadoras de ELA, inclusive Stephen Hawking, que é, obviamente, um caso excepcional, uma das poucas pessoas com sobrevida maior que 35 anos após o início dos sintomas ([Quadro 73.2](#)).

Quadro 73.2 Famosos portadores de ELA

Nome	Nascimento	Profissão	Surto	Diagnóstico	Morte
Lou Gehrig	1903	Jogador de beisebol	1938	06 / 1939	06 / 1941
Ezzard Charles	1921	Boxeador	1966	1966	1975
Bob Waters	1939	Jogador de futebol	1982	1985	1989
David Niven	1910	Ator	1980	1982	1983
Charles Mingus	1922	Músico	1976	1977	1979
Jacob Javits	1904	Político	1980	1980	1986
Franz Rosenzweig	1886	Filósofo	1921	1922	1929
Mao-Tsé-Tung	1893	Político			1976
Stephen Hawking	1942	Cientista	1962	1962	Vivo

NO BRASIL

No Brasil, a primeira descrição de ELA coube ao Dr. Cypriano de Freitas, publicada em 1910 nos *Archivos Brasileiros de Psychiatria, Neurologia e Medicina Legal*, p 71. Em 1916, o Dr. Gonçalves Viana, professor catedrático de Anatomia e Fisiologia Patológicas de Medicina de Porto Alegre, descreveu dois pacientes com ELA ([Vianna, 1925](#)).

Um dos pacientes, com apresentação inicial bulbar, foi tema de estudo e de defesa de tese pelo Dr. Raul Moreira da Silva em 1916. Dentre as principais conclusões, destacaram-se:

- Pode-se, de maneira segura, afirmar que a etiologia da ELA é, ainda hoje, um enigma indecifrável.
- Sem muita precisão ou comprovação, tem-se atribuído o desenvolvimento da moléstia a uma herança nervosa, de fundo indireto.

- Assim, somos levados a pensar que o sistema nervoso motor, enfraquecido e predisposto por herança viciosa, resiste muito menos e sofre, de modo mais intenso, à ação vulnerante das intoxicações e das infecções mais variadas.
- A marcha da afecção é sempre progressiva, seja qual for a maneira como tenha começado.
- A duração da moléstia varia com a forma clínica de que ela se reveste.
- Os pacientes, em geral, podem viver 3 ou 4 anos, e raramente mais (aqueles cujo mal se iniciou nos membros inferiores). Se a moléstia começa pelo bulbo, a duração é mais curta.
- O acúmulo de obstáculos e a obscuridade em que jazem ainda as noções etiológicas da ELA dificultam ainda mais uma verdadeira terapêutica contra essa doença.
- Todo o tratamento é sintomático.
- Na falta de tratamento específico, segundo o Prof. Antônio Austregésilo, no livro *A terapêutica dos incuráveis*, de 1910, o médico nunca pode deixar de confortar o espírito do paciente: “Dai-lhe um pouco de esperança sem mentir, uma vaga esperança que lhe bafeje a alma como um terral perfumoso. Tonificai sempre o caráter do enfermo, para que ele compreenda que as moléstias não foram feitas para as árvores ou para as pedras, senão para o próprio homem”.

Embora já sejam passados praticamente 90 anos, quase um século, as conclusões continuam verdadeiras, e isso só faz aumentar a nossa responsabilidade. Devemos melhor entender essa moléstia para melhor tratá-la.

EPIDEMIOLOGIA

Ao longo das últimas três décadas, a ELA tem apresentado uma distribuição semelhante em todos os países do mundo, com algumas exceções. A doença tem uma taxa de incidência de 2 por 100.000 pessoas e a ocorrência é mais elevada nos homens do que nas mulheres, na proporção de 1,5/1, a idade média para o diagnóstico varia de 40 a 70 anos, com uma esperança média de vida de 2 a 5 anos. Dez por cento dos pacientes com ELA vão viver durante pelo menos dez anos.

A incidência da esclerose lateral amiotrófica, conforme reavaliada recentemente pelo grupo europeu EURALS, é de 2,16 casos por 100.000 habitantes, sendo maior no sexo masculino (2,4/100.000) do que no sexo oposto (1,9/100.000). A idade mais frequente de início nas mulheres é de 75 a 79 anos, e, nos homens, está no intervalo de 70 a 74 anos.

Outro estudo, da região noroeste da Itália (Piemonte e Valle d'Aosta), realizado pelo Dr. Chió e colaboradores – ALS Center, University of Torino, Italy –, avaliou uma população de 4.332.842 habitantes. Em 10 anos (1995 a 2004), em um total de 1.260 novos casos de ELA foram detectados 687 homens e 573 mulheres. A média de idade de início foi de 64,9 anos ($\pm 11,2$) (homens, 64,6 ($\pm 10,1$); mulheres, 65,4 ($\pm 10,7$)). O estudo revelou incidência de 2,9/100.000 e prevalência de 7,4/100.000. Não se observou aumento de incidência nos últimos cinco anos. A média etária de duração da doença antes do diagnóstico foi de 10,4 meses ($\pm 10,1$), com uma redução significativa durante os últimos cinco anos.

Cerca de 5.600 novos casos ocorrem anualmente nos Estados Unidos (EUA). A taxa de prevalência para os homens e mulheres é quase idêntica. Estima-se que a taxa de prevalência de ELA nos EUA seja de 5 por 100.000 do total da população.

O número de pacientes com diagnóstico de ELA é elevado nos Estados Unidos e na Inglaterra, em comparação a outros grandes países com a mesma população. Países como a Itália e a Polônia têm menor incidência.

Embora a maioria dos casos de ELA seja esporádica, cerca de 5% dos casos têm histórico familiar. Caracteristicamente, encontramos uma herança mendeliana de alta penetrância, com a maioria dos casos apresentando padrão de herança autossômica dominante, embora *pedigrees* de padrão

autossômico recessivo também estejam presentes. A idade de início da forma familiar ocorre cerca de uma década mais cedo do que para os casos esporádicos, afeta igualmente os sexos e tem uma menor sobrevida. A ELA juvenil caracteriza-se pelo início da doença abaixo dos 25 anos. A maioria dos casos é de herança autossômica recessiva, embora em algumas situações seja dominante, como quando ligada ao cromossomo 9q34 (ELA4, senataxin). As formas recessivas têm sido mapeadas no cromossomo 2q33 (ELA2, alsin) e 15q12-21.

Na década de 1990, houve um número de *clusters* de casos diagnosticados no Japão, Micronésia e Indonésia com uma taxa de incidência pelo menos 50 vezes superior à taxa de incidência em nível mundial. A incidência nas ilhas Guam e na península Kii, no Japão, chega a 100/100.000 habitantes. Nesses locais encontra-se o fenótipo de associação de esclerose lateral amiotrófica, parkinsonismo e demência frontotemporal.

Alguns fatores de risco têm sido implicados no desenvolvimento de ELA, porém nenhum apresenta um estudo consistente com as formas familiares, que são o principal fator de risco ao lado da idade crescente. Outros fatores incluem traumas, atividade física em excesso, dieta, excesso do consumo de vitamina E, *overtraining* ou participação em esportes de alto desempenho, residência em áreas rurais, consumo de álcool e cigarro, trabalhadores da indústria metalúrgica e com exposição a trauma elétrico. Estudos com veteranos de guerra nos EUA mostraram maior propensão ao desenvolvimento de ELA e apontaram, na Itália, uma maior prevalência entre jogadores de futebol.

Recentemente tem sido feita uma correlação entre a neurodegeneração do sistema nervoso central e dos neurônios motores pela alta exposição a um aminoácido denominado BMAA (b-methylamino-L-alanine), presente em abundância na dieta dos chamorros (habitantes das ilhas Guam, onde a prevalência de ELA é a maior do mundo), que é produzido por cianobactérias presentes normalmente na natureza relacionadas à alga azul.

QUADRO CLÍNICO

ELA esporádica

A ELA é uma doença degenerativa que pode apresentar, inicialmente, diferentes manifestações clínicas que evoluem progressivamente para fraqueza, atrofia e fasciculações associadas ao aumento dos reflexos tendinosos profundos, espasticidade, hiper-reflexia e sinal de Babinski. A fraqueza é progressiva e acomete os quatro membros de maneira assimétrica e somatória. Dentre os sintomas mais comuns, no início do quadro, temos câimbras e fadiga, que indicam lesão do neurônio motor inferior (NMI).

As raízes apendiculares mais comumente afetadas pela doença são C8-T1 em MMSS e L5-S1 em MMII, por isso são mais comuns as queixas de dificuldade de pinça, devido à fraca oponentia do polegar, e de tropeços, pela dificuldade de dorsiflexão do pé.

Nas formas bulbares, os sintomas comuns são disfonia (fala anasalada) associada a disfagia (dificuldade de deglutição) e disartria (dificuldade com a fala). Associadamente, aparecem sinais de envolvimento do neurônio motor superior, como labilidade emocional, choro e riso imotivados, hiper-reflexia do masseter, mandibular e sialorreia. O envolvimento bulbar facilita a ocorrência de aspiração e o surgimento de complicações precoces durante a evolução da doença, além de dificultar o estadiamento da capacidade vital forçada pela dificuldade de oclusão bucal na espirometria.

Sintomas como depressão, ansiedade e distúrbios do sono são relativamente frequentes, ocorrendo em 30 a 50% dos pacientes, e são aliviados com medicação.

Audição, paladar, olfato e tato não são afetados.

O envolvimento da musculatura torácica determina dificuldade na expansibilidade pulmonar, com

redução progressiva da capacidade vital forçada, e é fator determinante para as complicações causadoras da morte para os pacientes, na maioria das vezes pneumonia. Outras complicações, principalmente em pacientes acamados, podem incluir úlceras cutâneas e embolia pulmonar devido à trombose venosa profunda.

O envolvimento esfinteriano está ausente, e somente em fases avançadas da doença a urgência miccional e a incontinência podem ocorrer em uma minoria de pacientes em decorrência da degeneração do núcleo de Onuf da coluna sacral.

O envolvimento multissistêmico na ELA se torna mais evidente após um longo tempo de doença, sobretudo nos pacientes submetidos à ventilação mecânica. Alterações autonômicas são extremamente raras e limitadas a alterações da cor e temperatura em membros paralisados por fraqueza e atrofia e podem estar presentes nas formas familiares, principalmente nas famílias com mutação da VAPB.

A musculatura ocular extrínseca está preservada, porém paralisia supranuclear progressiva pode ocorrer em fases tardias, assim como anormalidades sensitivas discretas relacionadas à degeneração axonal.

Em fases mais avançadas, pode ocorrer envolvimento da musculatura cervical, comprometendo a flexão e a extensão e gerando limitação para respirar, levando à postura em camptocormia. O [Quadro 73.3](#) apresenta dicas para o melhor funcionamento do intestino.

Quadro 73.3 Dicas para melhor funcionamento do intestino em pacientes de ELA

O intestino é um músculo liso e não voluntário, então não é afetado pela ELA. No entanto, mudanças na dieta, exercício, ingestão de líquidos e enfraquecimento dos músculos abdominais podem levar à constipação. É possível controlar isso adotando estas medidas:

- Beber bastante líquido (6 a 8 copos por dia)
- Ingerir fibras adequadas à dieta (farelo de bolo, cereais matinais, frutas, fibras)
- Ser tão ativo quanto possível
- Ficar alerta para o surgimento de constipação grave, que pode levar à impactação do intestino, necessitando de tratamento específico
- Fazer o controle vesical obedecendo às mesmas diretrizes

ELA familiar

Cerca de 5 a 10% de todos os casos de ELA pertencem a este tipo. Apesar de assemelhar-se à ELA esporádica, esta forma tem uma causa genética. A idade média de início é 10 a 15 anos mais cedo que para a ELA esporádica e, ainda, pode ter um início juvenil ou adulto jovem.

Aproximadamente 10% dos pacientes com a forma adulta da ELA familiar sofrem de uma mutação no gene da enzima da cobre/zinco superóxido desmutase (SOD1) no cromossomo 21 (Rosen, 1993).

Normalmente, a SOD realiza a dismutação do radical livre íon superóxido (O_2^-) em água oxigenada (H_2O_2) e oxigênio molecular (O_2). Acredita-se que a diminuição da atividade da SOD leve ao acúmulo do íon superóxido, que se liga então ao óxido nítrico (NO) para formar os radicais livres peroxidonitrila ($ONOO^-$) e hidroxila (OH^-). O acúmulo de radicais livres é altamente lesivo para a célula, pois provoca peroxidação das membranas e modificação de proteínas, culminando com a morte do motoneurônio. Já foram catalogadas mais de 90 mutações na SOD1, praticamente todas herdadas sob uma forma de herança autossômica dominante. A substituição de valina por alanina na posição 4 (A4V) é a forma

mais comum de mutação SOD1.

Outras mutações têm sido descritas em outros genes (Veldink JH, 2004) ([Tabela 73.1](#)).

Tabela 73.1

Esclerose lateral amiotrófica familiar: forma de herança e genes envolvidos

Doença	Herança	Lócus	Gene
ELA1	AD / AR	21q22.21	SOD1
ELA3	AD	18q21	
ELA6	AD	16q12	
ELA7	AD	20pter	
ELA Juvenil (ELA2)	AR	2q33	
ELA Juvenil (ELA4)	AD	9q34	
ELA Juvenil (ELA5)	AR	15q15-22	
ELA com DFT	AD	9q21-22	
ELA com D/P	AD	17q21.11	Tau
Doença de Kennedy	RX	Xq11-Xq12	receptor androgênico

ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica

DFT: Demência Frontotemporal

D/P: Demência e Parkinsonismo

AD: Autossômica Dominante

AR: Autossômica Recessiva

RX: Recessiva ligada ao X

SOD1: Superóxido Desmutase

ELA com mutação no gene VAPB

Descrita no Brasil, caracteriza-se clinicamente por início dos sintomas entre os 25 e 40 anos, com progressão variável. Predominam os sinais e sintomas de comprometimento do NMI, sobretudo nas porções proximais dos membros, podendo associar-se tremor e insuficiência respiratória. Alguns pacientes apresentam sinais de comprometimento do NMS, justificando-se a descrição original como uma variante de ELA (ELA tipo 8). Uma mutação no gene da vesícula associada à membrana da proteína associada à proteína B (VAPB – Vesicle Associated Membrane Protein-Associated Protein B), mapeada na região 20 q13.3, tem sido implicada como fator causal. A vesícula é associada às proteínas de membrana, formando complexos intracelulares que promovem a fusão e o transporte de vesículas citoplasmáticas ([Nishimura, 2004](#)).

Cerca de 80% de casos familiares ainda não têm genes conhecidos. A ELA esporádica, possivelmente, está relacionada com um sistema genético mais complexo, funcionando mais como um fator de risco do que como uma causa direta de ELA.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS IMPORTANTES

Alterações cognitivas e psicológicas

Tradicionalmente, a ELA é considerada uma doença com comprometimento motor puro, com envolvimento dos neurônios motores e do trato corticoespinal. Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que o processo patológico na ELA é mais extensor, com envolvimento da substância cinzenta cortical e da substância branca, ocasionando comprometimento da linguagem e da cognição. Um subgrupo de pacientes com ELA apresenta alterações de personalidade e problemas cognitivos consistentes com demência frontotemporal (DFT). Estudos neuropsicológicos, neuropatológicos e genéticos têm demonstrado um mecanismo comum entre ELA e DFT. Até recentemente, deterioração cognitiva estava relacionada exclusivamente a um subgrupo de 3 a 5% de pacientes com ELA e com DFT. Entretanto, investigações neuropsicológicas têm mostrado comprometimento seletivo em funções executivas em 25 a 75% dos pacientes com ELA ([Bozeat, 2000](#)).

Embora as causas desses processos estejam, ainda, a serem definidas, tem-se verificado consistentemente uma relação íntima entre ELA e DFT. Isso inclui alterações no metabolismo da proteína Tau, que está presente em uma determinada proporção de casos de ELA familiar e de ELA esporádica, assim como na variante do Pacífico Oeste. Recentemente, alterações no gene TAR DNA Binding Protein (TARDBP), no cromossomo 1, ocasionando alterações na proteína TDP-43P, tem sido relacionada como causa de ELA ([Strong, 2008](#)). O *overlap* clínico e patológico de ELA e DFT ubiquitinada (DFT-u) sugere que elas representam diferentes manifestações clínicas de uma mesma doença neurodegenerativa ([Lomen-Hoerth, 2002](#)).

Diagnóstico

O início e a progressão inicial da ELA são frequentemente insidiosos, os sintomas podem não ser reconhecidos e o diagnóstico pode ser retardado em média em 12 meses. Durante a evolução clínica, é comum o paciente consultar uma variedade de especialistas, e até neurologistas, tendo diagnóstico de ELA confirmado, geralmente, após uma quarta consulta. Uma vez que o diagnóstico de ELA seja considerado, muitos exames laboratoriais são solicitados, uma vez que o diagnóstico de ELA é de exclusão.

Por muitos anos, os únicos critérios publicados para o reconhecimento da DNM/ELA eram os formulados por [Lambert \(1957; 1959\)](#), estabelecidos através de eletroneuromiografia. Em 1990, diretrizes realizadas por diferentes pesquisadores foram incorporadas aos critérios diagnósticos formulados por um subcomitê em ELA da Federação Mundial de Neurologia (World Federation of Neurology), que culminou com o encontro e edição dos critérios diagnósticos do El Escorial, Espanha, em 1994.

O diagnóstico de ELA seria definido pela evidência de sinais de comprometimento de neurônio motor inferior (NMI) através de exame clínico, eletroneuromiográfico ([Tabela 73.2](#)) ou neuropatológico associado ao comprometimento do neurônio motor superior (NMS), sob formas crônica e progressiva. Também é necessária para o diagnóstico a ausência de alterações clínicas, eletrofisiológicas e neuropatológicas de outras doenças que explicariam a degeneração dos neurônios motores, assim como alterações nos exames de neuroimagem que justificariam os sinais eletrofisiológicos ([Tabela 73.3](#)).

Tabela 73.2

World Federation of Neurology (El Escorial) criteria for diagnosis of ALS. Critério diagnóstico eletroneuromiográfico

Sinais de deservação ativa Fibrilações Ondas positivas Sinais de deservação parcial crônica Potencial de unidade motora com duração aumentada Polifasia frequente com instabilidade Alta amplitude Recrutamento reduzido exceto na presença de disfunção significativa de NMS
--

Tabela 73.3

World Federation of Neurology (El Escorial) criteria for diagnosis of ALS. Requerimentos para o diagnóstico

1. Presença de:
Evidência de degeneração de NMI em aspectos clínicos, eletrofisiológicos (incluindo alterações eletromiográficas em músculos clinicamente normais) ou exame neuropatológico Evidência de comprometimento do NMS através de exame clínico Progressão da síndrome motora dentro de uma região ou para outras regiões, como determinado por histórico ou exame.
2. Ausência de
Evidência eletrofisiológica e patológica de outros processos que explicariam sinais de NMS e/ou sinais de NMI Evidência de neuroimagem de processos de outras doenças que explicariam os sinais clínicos e eletrofisiológicos.

De acordo com a intensidade dos achados, o diagnóstico de ELA/DNM recebeu uma subclassificação de certeza diagnóstica: ELA definida, ELA provável, ELA possível, ELA suspeita.

O diagnóstico clínico de ELA tem sido fundamentado em achados evidentes de comprometimento progressivo do NMI e do NMS em distribuição difusa.

Não houve, entretanto, consenso entre os pesquisadores, uma vez que certos quadros clínicos e, sobretudo, certos achados eletrofisiológicos inviabilizavam a realização do diagnóstico em algumas situações especiais. Os neurologistas gerais e especialistas em doenças neuromusculares alegaram, ainda, dificuldades com a necessidade de diagnóstico precoce da esclerose lateral amiotrófica.

Os critérios diagnósticos do El Escorial para esclerose lateral amiotrófica foram reformulados, em 1998, pela WFN-ALS. Em um encontro na Airline House, em Warrenton, Virgínia, EUA, este documento revisado, intitulado *El Escorial Revisited*, foi publicado pela WFN-ALS através da Web, objetivando refinar o diagnóstico. Para a acurácia do diagnóstico foram agregados novos métodos de eletrofisiologia, neuroimagem, imuno-histoquímica e análise biomolecular.

A eletroneuromiografia continuava sendo o elemento essencial para o diagnóstico, principalmente nas fases iniciais da doença, e apresenta os achados característicos que são:

- A ausência de alterações na velocidade de condução sensitiva e motora.
- Redução da amplitude da onda m nas fases avançadas da doença.
- Eletromiografia mostrando sinais de denervação aguda (fibrilações e ondas positivas) e crônica (potenciais polifásicos) nos segmentos estudados.

Os exames complementares necessários para a exclusão de outros diagnósticos incluiriam:

- RM (ressonância magnética) de coluna cervical e crânio.
- LCR (líquido cefalorraquidiano) com eletroforese de proteínas, dosagem de globulinas específicas e reações imunológicas.

- Exames hematológicos, incluindo reações sorológicas para HIV, HTLV I e II, hepatite B e C, antígenos treponêmicos (VDRL), antígeno prostático específico (PSA), marcadores tumorais (antígeno carcinoembrionário (CEA), alfa-fetoproteína, CA 15.3, CA19.9, CA 125), avaliação endocrinológica, principalmente para diabetes melito, tireoideopatias e alterações dos níveis de testosterona.
- Biópsia de medula óssea ou mielograma.
- Dosagem de metais pesados, principalmente zinco, chumbo e cobre.
- Dosagens enzimáticas (hexosaminidase A e B).
- Bioquímica: dosagem de sódio, potássio, ureia, creatinina, cálcio, fósforo, magnésio, ácido úrico, lipidograma, desidrogenase láctica, transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâmico-pirúvica, ceruloplasmina, vitaminas A, B, C e E, ácido fólico.
- Imunoelektroforese de proteínas, análise de globulinas séricas.
- Enzimas musculares: aldolase, creatinoquinase (CK).
- Análise da expansão do trinucleotídeo CGC no cromossomo X.
- Exames médicos gerais.
- Hemograma.
- Velocidade de hemossedimentação.
- Exame de urina.
- Anticorpo antirreceptor de acetilcolina.
- Anticorpos antigangliosídeo: GM1; Asialo GM1; GD1B.
- Avaliação autoimune.
 - Eletroforese de proteínas.
 - Dosagem de imunoglobulinas: IgA; IgG; IgM.
 - Perfil reumatológico.
- Avaliação sistêmica.
 - Endócrina: tireoide; paratireoide; testosterona.
 - Hepática.
 - Infeciosa: reação sorológica (sífilis; Lyme; HIV; HTLV-1 e 2; hepatite B e C).
- Líquido cefalorraquidiano (LCR).
 - Eletroforese de proteínas.
 - Dosagem específica de globulinas.
 - Reações imunológicas.
 - Pesquisa de células neoplásicas.
- Biópsia muscular.
- Biópsia de medula óssea.
- Exames de imagem.
 - Ressonância magnética.
- Encefálica.
- Coluna.
- Avaliação de DNA.
 - SOD1.
 - VAP B.
- Doença de Kennedy (expansão de trinucleotídeo GCC no cromossomo X).

Após nova revisão sobre os critérios clínicos, o diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica necessitava:

a. Presença de:

- a1. Evidência de degeneração do neurônio motor inferior (NMI) por exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico;

- a2. Evidência de degeneração do neurônio motor superior (NMS) por exame clínico; e
- a3. Progressão dos sinais e sintomas de uma região para a outra, determinada pelo histórico ou exame juntamente com:

b. Ausência de:

- b1. Evidências eletrofisiológicas ou patológicas de outras doenças que possam explicar a degeneração do neurônio motor superior e/ou inferior;
- b2. Sinais de neuroimagem que não possam explicar os sinais observados pela avaliação clínica ou de neuroimagem.

Com isso, novamente caracterizaram-se as síndromes clínicas em:

Possível – Na evidência de sinais clínicos de lesão NMS associada ao NMI em uma região ou sinais de lesão do NMS em duas ou mais regiões.

Clinicamente Provável – suportada por achados laboratoriais – Evidência de sinais de disfunção do NMS e NMI em uma região, ou presença de sinais clínicos de lesão do NMS em uma região e sinais de lesão no NMI em pelo menos duas regiões, com a aplicação da neuroimagem e exames laboratoriais para excluir outras causas.

Clinicamente Provável – Evidência de acometimento do neurônio motor superior e inferior em duas regiões ao menos, sendo os sinais de envolvimento do NMS rostrais à região do NMI.

Clinicamente Definida – Acometimento do neurônio motor superior e inferior em três regiões.

Esses critérios não alcançaram os objetivos propostos, uma vez que em ensaios clínicos terapêuticos os pacientes continuavam a ser incluídos em fase avançada de doença (Bromberg, 1999). Em dezembro de 2006, outra reunião foi realizada na ilha de Awaji, no Japão, com proposta de um novo critério para facilitar a detecção de pacientes com ELA em fase mais precoce (Awaji criteria) (Nodera *et al.*, 2006).

Uma maior necessidade de realizar o diagnóstico cada vez mais precocemente aumenta o risco de realizar um diagnóstico de forma inapropriada. Os diagnósticos inapropriados podem ser do tipo falsos positivos ou falsos negativos (Traynor *et al.*, 2000.) Nem mesmo em centros mais desenvolvidos é infrequente o diagnóstico inadequado (Chieia, 2008).

As características clínicas inconsistentes com o diagnóstico de ELA são apresentadas na [Tabela 73.4](#).

Tabela 73.4

Características clínicas inconsistentes com o diagnóstico de ELA

Anormalidades cognitivas associadas à doença de Alzheimer Anormalidades do movimento associadas à doença de Parkinson Anormalidades esfinterianas Anormalidades da via visual Comprometimento sensitivo Disfunção do sistema nervoso autonômico

Há diversas outras doenças que podem ter comprometimento associado do neurônio motor. As principais estão listadas a seguir.

DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR SECUNDÁRIAS

Ambientais

Chumbo, arsênico, mercúrio, alumínio, cádmio, tálio

Neurolatrismo
Konzo
Imunológicas
Paraproteinemia
Discrasia sanguínea com anticorpo anti-GM1
Infecciosas
Poliomielite aguda
HIV
Human T-cell leukaemia/lymphoma virus (HTLV-1)
Sífilis
Borreliose
Doença priônica
Metabólicas
Defeitos enzimáticos: deficiência de hexosaminidase
Defeitos endócrinos: hiperparatireoidismo; hipotireoidismo
Lesões físicas
Radioterapia
Siringomielia pós-traumática
Pós-infecciosas
Síndrome pós-pólio
Tumores
Doença de Hodgkin
Linfoma não Hodgkin

Há, ainda, uma relação de doenças neurodegenerativas multissistêmicas com envolvimento associado do neurônio motor:

SÍNDROME ELA PLUS (DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS MULTISSISTÊMICAS QUE AFETAM O NEURÔNIO MOTOR)

Variantes geográficas
Complexo ELA–parkinsonismo–demência (Pacífico oeste, Guam, Península Kii)
ELA e demência frontotemporal
Degeneração espinocerebelar
Doença de Machado-Joseph
Atrofia olivopontocerebelar
ELA e parkinsonismo
ELA e degeneração multissistêmica
Síndrome de Shy-Drager
Paralisia supranuclear progressiva
Doença de Huntington
Neuroacantocitose
Doença priônica

PASSOS ESSENCIAIS PARA A REALIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

Os exames frequentemente solicitados para a realização de diagnóstico de ELA são os seguintes:

1. Histórico e exame físico: certificar-se de que os achados clínicos são indicativos do diagnóstico de ELA / DNM.
2. Exame eletroneuromiográfico: confirmar a presença de comprometimento do neurônio motor inferior em regiões clinicamente comprometidas. Identificar envolvimento de neurônio motor inferior em regiões clinicamente não comprometidas, aparentemente. Excluir outras doenças.
3. Neuroimagem: excluir outras doenças que poderiam mimetizar DNM/ELA.
4. Exames laboratoriais clínicos: excluir outras doenças ELA-*like*.
5. Utilização de novos métodos eletrofisiológicos, de neuroimagem, de imuno-histoquímica e de exames de DNA.

INTERPRETAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Exames que podem ser anormais em ELA típica:

Enzimas Musculares (CK)

Proteína aumentada no LCR

Exames que podem ser anormais, mas de significado incerto:

Chumbo

Anticorpos antigangliosídeo

Hexosaminidase A/B

Medula óssea

Exames que podem ser marcadores diagnósticos:

Ressonância magnética

Estimulação magnética transcutânea

Até o presente, nenhum exame mostrou-se como um marcador definitivo de ELA. Vejamos, a seguir, como se comportam os principais.

Ressonância magnética com técnica MTC/ST1 – Tem-se mostrado útil para a demonstração de envolvimento do trato corticoespinal quando os pacientes apresentam comprometimento de NMS (Rocha *et al.*, 1999). A alteração de sinal no trato corticoespinal, quando presente, praticamente define o diagnóstico de ELA. Entretanto, a ausência da alteração do sinal não exclui o diagnóstico de ELA (Garcia *et al.*, 2008). Há relação entre degeneração do trato corticoespinal através de ressonância magnética e escala funcional (ALSFRS) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.

Ressonância magnética com espectroscopia – A diminuição da relação NAA/Cr é indicativa de comprometimento do NMS.

Imagem por tensão de difusão (DTI – diffusion tensor imaging) – Analisa a presença de anisotropia de difusão, resultante da preferência das moléculas da água por difundirem-se ao longo dos axônios em vez de cruzá-los, permitindo diagnosticar precocemente o comprometimento do axônio no sistema nervoso central. Esta técnica permite, ainda, a realização do estudo de todo o trato corticoespinal (tractografia), associando-se a análise volumétrica deste trato, permitindo-se não só diagnóstico topográfico, mas também um estudo longitudinal em ensaios (*trials*) clínicos (Oreja-Guevara *et al.*, 2007).

Estimulação magnética transcutânea – Permite a exploração da função inibitória cortical, útil para o diagnóstico de envolvimento do trato corticoespinal (NMS), mesmo na ausência clínica de sinais de comprometimento desta via.

Teste eletrofisiológico com contagem de unidades motoras (MUNE – motor unit number estimation) – É útil no acompanhamento de pacientes com ELA com envolvimento do NMI. Este teste tem sido recomendado para a realização dos *trials* medicamentosos.

Mesmo com o potencial desses exames, tempo importante perde-se entre os primeiros sintomas e o

diagnóstico de ELA. Muitos pacientes só são diagnosticados em estágios avançados da doença. Em muitos casos, os médicos mantêm-se relutantes em confirmar o diagnóstico de ELA devido à limitação terapêutica. A média entre os primeiros sintomas e o diagnóstico persiste ao redor de 12 meses.

Aplicando os critérios diagnósticos desenvolvidos em base do El Escorial/Airlie House, consideramos a ELA possível, provável ou definitiva, sendo a classificação de relevância para a realização de *trials* clínicos. Mesmo com esses critérios, o diagnóstico errôneo não é infrequente, ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes que recebem diagnósticos não apropriados. Como não existe um teste diagnóstico específico, às vezes é muito difícil distinguir a ELA de outras situações clínicas.

Apesar do grande esforço da comunidade médica para categorizar e definir melhor esta moléstia, a ELA afeta cada indivíduo de forma diferente. A doença progride mais rapidamente em alguns pacientes do que em outros; alguns pacientes apresentam comprometimento generalizado, enquanto outros apresentam envolvimento mais localizado, o que os leva a falecer antes de desenvolverem todos os sinais e sintomas da doença.

Biomarcadores

É também necessário investigar os biomarcadores proteicos, que se correlacionam com medidas clínicas de esclerose lateral amiotrófica e a progressão da doença. Eles podem proporcionar uma terapia mais eficaz, uma vez que a farmacoterapia é mais benéfica quando administrada precocemente no curso da doença.

Líquido cefalorraquidiano

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é uma promissora fonte de biomarcadores na esclerose lateral amiotrófica (ELA).

A dosagem de neurofilamentos de cadeia leve (NF-L), proteína, um marcador de degeneração axonal, pode fornecer informações de diagnóstico e prognóstico da doença. Um estudo que incluiu 60 pacientes esporádicos e 19 de ELA familiar, 206 pacientes com outras doenças neurológicas e 40 de idade e sexo saudáveis pareados mostraram que os níveis do CSF de NF-L [concentração mediana (intervalo)] foi muito elevada na ELA [2.110 (255-10.800) ng / l] em comparação com pacientes de referência e controles saudáveis [277 (<506 125-15) e 175 (<125-710) ng / l, respectivamente, $P < 0,001$], e se correlacionou inversamente com a duração da doença (Spearman $R = -0,518$, $P = 0,001$) 0,53.

Cistatina C, neurofilamento-H e antitrombina III, foram pesquisados no LCR, sendo coletados prospectivamente no plasma e sangue a cada quatro meses. A pesquisa foi realizada em 24 pacientes com ELA e em 14 indivíduos controle, ao longo de um período de dois anos. Os dados indicam que a cistatina C pode ter utilidade como um biomarcador substituto e pode diferenciar rapidamente a progressão lenta (em ambos os níveis do QCA e na diminuição de plasma ao longo do tempo) em pacientes de ELA que apresentam rápida progressão da doença clínica. Além disso, o neurofilamento H e os níveis da proteína antitrombina III também foram alterados (níveis aumentados) durante a progressão da ELA.

Além do diagnóstico da esclerose lateral amiotrófica, têm essencial importância o diagnóstico e a classificação de outras possíveis síndromes que afetam o neurônio motor e que têm prognóstico diferente e normalmente mais favorável. As síndromes podem ser descritas como se segue.

- **Esclerose lateral primária (ELP)** – É uma forma rara de doença neurodegenerativa de origem desconhecida, caracterizada por envolvimento progressivo do trato corticoespinal, traduzido

cl clinicamente como quadro de espasticidade progressiva, inicialmente nos membros inferiores. Teoricamente, a ELP é uma síndrome restrita ao neurônio motor superior, porém achados anatomopatológicos demonstram a presença de comprometimento das células do corno anterior da medula (Davison, 1941). Podemos encontrar envolvimento puro do NMS precedendo em até 20 anos o aparecimento de sinais de acometimento do NMI, com evolução longa e prognóstico favorável com relação à ELA.

- **Paralisia bulbar progressiva (PBP)** – Caracteriza-se por comprometimento predominante da musculatura de inervação bulbar, com ou sem envolvimento do NMS. Disartria e disfagia são os sintomas predominantes, seguidas de fraqueza, atrofia e fasciculações da língua. Envolvimento moderado da musculatura do pescoço pode ser encontrado. Sinais de comprometimento do NMS e labilidade emocional podem estar presentes.

- **Atrofia muscular progressiva (AMP)** – Caracteriza-se pelo envolvimento puro do motor inferior, sem envolvimento sensitivo e do trato piramidal, com progressão lenta e determinada geneticamente nas diferentes formas de apresentação (Harding, 1993). Atualmente, a classificação baseia-se no perfil biomolecular associado às características clínicas com envolvimento ao longo do motor inferior, desde a musculatura bulbar até distalmente em membros. Apresenta divisão genética entre as formas autossômicas dominantes e recessivas, associada ao envolvimento de outras partes do sistema nervoso, como cerebelo, córtex cerebral ou anomalias contracturais, artroripes e musculatura respiratória. A associação de outras doenças, como paraparesia espástica, distrofias miotônicas e retardo mental nas formas de início no jovem, pode dificultar o diagnóstico e prognóstico (Van den Berg-Vos, 2002). Recentes avanços sobre a patogênese molecular dessas entidades têm ajudado no entendimento da fisiologia e dos neurônios motores e no planejamento de estratégias terapêuticas. A média de sobrevida é superior a cinco anos, mas há casos que apresentam evolução de 10 ou até 20 anos. Aproximadamente 50% dos casos desenvolvem sinais de acometimento de NMS e 85% dos casos chegam a desenvolver sintoma bulbar. A progressão da doença pode ser rápida como na ELA, ou mais lenta, com períodos de estabilização clínica. O principal diagnóstico diferencial deve ser feito com AME e com neuropatia motora pura. Os três grupos de doenças são de difícil distinção sob critérios puramente clínicos ou eletroneuromiográficos. O diagnóstico de certeza é feito no *post mortem*, pela perda de células do corno anterior da medula e pela presença de inclusões características.

Esta classificação tentou diferenciar as formas de apresentação clínica. Entretanto, mesmo dentro delas, verificava-se uma grande variabilidade fenotípica: idade de início das manifestações clínicas; local inicial de comprometimento; velocidade de comprometimento; longevidade; comprometimento associado de outras funções neurológicas. Existem casos de pacientes que sobreviveram mais de dez anos e outros que faleceram em menos de um ano.

Há um consenso de que a PBP está inserida no contexto da ELA. Em relação à AMP e à ELP, o consenso já não existe. Há autores que as consideram também como estágios iniciais da ELA e há aqueles que as consideram entidades isoladas.

Cada vez mais se descrevem formas atípicas de ELA com prognóstico completamente diferente daquele mais frequentemente relatado, com particularidades importantes que permitem entender melhor as razões de comprometimento do motoneurônio sob uma forma mais seletiva.

- **Atrofia monomélica de Hirayama** – Descrita em asiáticos em 1969 (Hirayama *et al.*, 1969), caracteriza-se pelo acometimento em paciente jovens, em único segmento dos MMSS ou MMII, com evolução de meses ou anos, ocorrendo estabilização do quadro. Apresenta prognóstico benigno na maioria dos casos descritos em jovens indianos e japoneses.

- **“Flail arm syndrome”** – Também chamada de “síndrome do homem no barril”, caracteriza-se pelo envolvimento acentuado dos MMSS com predomínio NMI gerando fraqueza e atrofia. Os sinais de lesão no NMS aparecem em 50 a 70% dos casos, geralmente nos MMII. A evolução é lenta em

relação à ELA e o sexo masculino é frequentemente mais envolvido que o feminino, na relação 9:1. A síndrome é mais comum em asiáticos e africanos.

- **“Flail in legs”** – Caracterizada como paraplegia crural, ou ainda como forma pseudopólio neurítica da ELA, apresenta o prognóstico mais favorável, uma evolução longa, com comprometimento predominante em MMII e em NMI com fraqueza e atrofia. O envolvimento dos MMSS geralmente determina complicações respiratórias e piora do prognóstico.

- **Atrofia muscular espinhal (AME)** – Refere-se a doenças puras do NMI, de causa genética e com grande heterogeneidade clínica. Está implícito, nessa definição, que não há comprometimento do NMS ou da sensibilidade.

As formas mais conhecidas de AME são as de herança autossômica recessiva, com locus gênico mapeado no cromossomo 5q 11-2-13.3 (SMA 5q), relacionado com a proteína SMN (*survival motor neuron* – gene da sobrevivência neuronal). Tem basicamente três formas distintas de manifestação clínica, dependendo da sua gravidade, como podemos ver a seguir.

TIPO I OU FATAL (doença de Werdnig-Hoffmann) – Clinicamente, manifesta-se com hipotonia neonatal, fraqueza muscular intensa, incluindo musculatura da deglutição e da respiração, com óbito geralmente antes de 1 ano de idade, especialmente em decorrência de problemas respiratórios. O diagnóstico diferencial é feito com as enfermidades que apresentam hipotonia na infância, porém a gravidade do quadro, o comprometimento da musculatura respiratória e da innervada pelos nervos cranianos bulbares (musculatura bulbar) e, por vezes, as fasciculações da língua permitem forte suspeita clínica.

TIPO II (intermediária) – Usualmente manifesta-se na metade do primeiro ano de vida com fraqueza muscular generalizada. A maioria das crianças é capaz de mover os membros e de adquirir marcha. Sobrevivência até a adolescência é regra. O prognóstico depende do grau de fraqueza intercostal e do déficit respiratório. O diagnóstico diferencial com as distrofias musculares da infância é, por vezes, difícil. Dado importante, porém, é a pseudo-hipertrofia, rara nos casos de AME.

TIPO III (doença de Kugelberg Welander) – Notada, geralmente, entre 5 e 15 anos, embora possa iniciar-se mais precocemente, tem evolução mais favorável. Em alguns pacientes observa-se até certa melhora motora, presumivelmente como resultado de reinervação compensatória do músculo. Por outro lado, certos pacientes apresentam piora motora inesperada, frequentemente entre 8 e 10 anos de idade, com perda da marcha, que também não é infrequente após algum problema incidental, como trauma, fratura ou até cirurgia.

Tremor fino, postural, das mãos é uma característica frequente nas formas clínicas relatadas.

Coletivamente, as três formas de AME (tipos I, II e III) têm incidência de 1 a 6/10.000 nascidos vivos). O diagnóstico de certeza das diferentes formas de AME pode ser feito pela identificação de deleção no braço longo do cromossomo 5, porção telomérica, nos éxons 6 e 7, no gene SMN. O risco de outro caso na família acometida é de 25%.

O gene SMN tem sido implicado em um grande número de funções celulares. O complexo SMN tem, em particular, uma relação crítica no processo de maturação do complexo ribonucleoproteico e a sua deficiência tem um efeito específico sobre os neurônios motores inferiores. A variabilidade fenotípica está relacionada à ausência do gene SMN 1 (mais importante) e à presença ou não em duplicata do gene SMN2. O gene SMN2, embora menos importante, quando presente em duplicata protege, em parte, o motoneurônio, justificando-se, desta forma, o melhor prognóstico visto na AME tipo III.

SÍNDROME DE FAZIO-LONDE (paralisia bulbar progressiva infantil) – Trata-se de uma rara forma de AME caracterizada por diminuição do número de neurônios motores craniais com subsequente perda de neurônios motores na medula cervical. Ocorre nas crianças entre as idades de 1 e 12 anos, com estridor laríngeo, paralisia palatina, fraqueza facial e disfagia. Oftalmoplegia também é reportada. A expectativa de vida depende da função respiratória.

SÍNDROME DE BROWN-VIALETTA-VAN LAERE – É caracterizada pela presença de paralisia de nervos motores craniais, associada à surdez neurosensorial, geralmente de início na primeira ou segunda década de vida. Na evolução pode aparecer uma variedade de outros sinais e sintomas, incluindo-se ataxia, atrofia óptica, retinite pigmentosa, epilepsia e comprometimento autonômico. O modo de herança é variável. Os homens são mais frequentemente acometidos do que as mulheres (5:1) e são mais gravemente afetados, com idade de óbito mais precoce.

N – É geneticamente mais heterogênea, sendo descritas formas de herança autossômica recessiva, autossômica dominante e recessiva ligada ao X. A maioria dos pacientes desenvolve manifestações clínicas ao redor dos 30 anos, com fraqueza muscular predominando nas porções proximais dos membros inferiores de forma simétrica. Fasciculações da língua e tremor das mãos são raramente vistos.

AME com insuficiência respiratória – Refere-se a uma forma peculiar de AME, de herança autossômica recessiva (cromossomo 11), com mutação no gene IGHMBP2, ocasionando fraqueza muscular distal precocemente, associada à fraqueza muscular diafragmática, com óbito antes dos 6 meses de vida.

AME distal – O grupo de pacientes que apresentam fraqueza muscular simétrica e distal em ambos os MMSS e MMII é geneticamente heterogêneo. Há descrições de formas autossômicas dominantes e autossômicas recessivas. A progressão clínica é variável. O principal diagnóstico diferencial a ser feito é com a neuropatia motora hereditária (doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 – CMT 2). Na CMT 2, fraqueza muscular, ataxia e tremor são mais proeminentes e os potenciais de ação sensitivos são anormais ou estão ausentes.

Doença de Kennedy – Também chamada atrofia bulboespinal ligada ao cromossomo X, apresenta uma mutação no gene codificador do receptor de androgênio, com triplicação e expansão de nucleotídeos (CAG). Ocorre em aproximadamente 1 a 40.000 indivíduos, sendo mais comum em asiáticos e caucasianos. Trata-se de uma desordem degenerativa, lentamente progressiva, que acomete homens na idade de 30 a 60 anos. As primeiras manifestações são câimbras e fasciculações seguidas de fraqueza e atrofia muscular progressiva, acometendo a musculatura bulbar e de membros. A musculatura proximal é geralmente mais acometida, e o envolvimento simétrico leva ao uso de cadeira de rodas em torno da segunda ou terceira década após o início dos sintomas. Os músculos bulbares mais envolvidos são os faciais inferiores e os da língua, causando disartria, disfonia e distúrbios de oclusão bucal associados a desconforto respiratório pelo acometimento da musculatura intercostal. Não há sinais de lesão do NMS nem comprometimento da sensibilidade.

Caracteristicamente, há sinais associados de insensibilidade androgênica com o aparecimento de ginecomastia, presente em 50% dos indivíduos, atrofia testicular, oligospermia e disfunção erétil. A confirmação diagnóstica é feita através da análise genética com amplificação da cadeia de polimerase, evidenciando a repetição do trinucleotídeo CAG no gene receptor do androgênio ([Sobue et al., 1989](#)).

Tabela 73.5**Classificação Genética das Atrofias Musculares Espinhais (AME)**

Herança	Idade do surto	Distribuição genética	Função do gene
	Apresentação clínica		
RECESSIVA			
	nascimento – adulto / proximal	SMN	metabolismo RNA/RNP
	nascimento – infantil / distal – diafragma	IGHMBP2	regulação transcricional
	infantil / adulto / distal – diafragma	crom 11q13	
DOMINANTE			
	adulto / distal (MMII>SS)	HSP B1 ou B8	caperone
	adulto / distal (MMSS>II)	GARS	glicil tRNA sintetase
	adulto / distal (MMSS=II)	BSCL2	retículo endoplasmático
	infância / distal	senatxina	RNA helicase
	adulto / proximal>distal	VAPB	tráfego vesicular
	adulto / distal+ paresia vocal	dinactina	transporte axonal retrógrado
	adulto / distal+ paresia vocal	crom 2p14	
CROM X			
	infância / distal (MMII>SS)	Xq 13.1-q21	
MMII:	membros inferiores		
SS:	superiores		
II:	inferiores		

Embora os critérios essenciais para diagnóstico da ELA estejam claramente definidos pelos critérios do El Escorial Revisited, muitos médicos, inclusive neurologistas experientes, ainda se confundem na realização precisa do diagnóstico. Até o momento, não há nenhum protocolo amplamente aceito para testes que avaliem o perfil biomolecular em casos suspeitos para facilitar a confirmação mais precoce e segura do diagnóstico. Revisões sistematizadas de pacientes com ELA, na última década, têm apresentado a porcentagem de 9 a 10% de diagnóstico falso positivo de ELA, com síndrome clínica indistinta da forma clássica de ELA. Esses pacientes, primariamente incluídos no grupo de ELA pelo El Escorial Revisited (1998), apresentam evolução não habitual, com interrupção da progressão crônica e progressiva do acometimento motor e aparecimento de sinais e sintomas incomuns no curso clínico, o que os leva a uma criteriosa revisão diagnóstica a fim de evidenciar outras doenças, como, por exemplo, neuropatia motora multifocal (NMM) e doença de Kennedy (Traynor, 2000).

Muitos centros utilizam a denominação ELA para todos os pacientes com doença do neurônio motor, embora a forma mais correta de denominação seja DNM/ELA, utilizada no Reino Unido, menos ambígua, que considera como doença do neurônio motor não apenas a esclerose lateral amiotrófica, mas também a paralisia bulbar progressiva, a esclerose lateral primária e a atrofia muscular progressiva. As formas familiares de esclerose lateral amiotrófica que envolvem as síndromes que apresentam envolvimento conjunto do neurônio motor superior e inferior representam 10% dos casos, com uma variedade significativa de genes envolvidos com neurodegeneração e mecanismos etiopatogênicos (Majoor-Krakauer, 2003).

FATORES DE RISCO PARA ELA

Exercício físico

A ELA tem sido frequentemente associada ao trabalho pesado e à prática desportiva na literatura, mas os dados permanecem em grande parte sem esclarecimento. Estudos de grupos, como jogadores de futebol profissional, maratonistas ou veteranos de guerra, sugerem um risco altamente significativo, com chance 20 vezes maior de apresentarem maior risco de desenvolver ELA.

Piazza e colaboradores descreveram aumento da incidência de ELA em jogadores italianos de futebol profissionais. Foram diagnosticados 33 casos de ELA em uma subpopulação de 24.000 jogadores de futebol das três principais divisões italianas nos anos de 1960 a 1996, e o trauma cerebral repetitivo e a experiência dos jogadores de futebol para controlar e fazer avançar a bola com a cabeça foram considerados como fatores de risco ambiental para o desenvolvimento da ELA nos indivíduos.

Outros estudos têm confirmado que os jogadores profissionais de futebol têm um maior risco que o normal para desenvolver a doença do neurônio motor.

Adriano Chio, com sua equipe na Universidade de Turim, pesquisou os prontuários de 7.325 jogadores profissionais de futebol que jogaram na primeira ou segunda divisão da Itália entre 1970 e 2001. Com base na incidência normal da doença e nas idades dos jogadores, os pesquisadores calcularam que a ocorrência de ELA deveria ter sido de 0,8 neste grupo. Em vez disso, foram cinco. A imprensa italiana apelidou o fato de “o mistério do neurônio motor”.

Mais recentemente, durante investigação de possível uso de drogas ilícitas no esporte, identificaram-se 33 casos de ELA entre 24.000 jogadores profissionais e semiprofissionais na Itália. Considerando-se que a metodologia era duvidosa, um novo estudo foi realizado pelo mesmo grupo aplicando critérios diagnósticos mais rigorosos, incluindo somente jogadores nascidos na Itália. A conclusão final do estudo foi que a idade média de início dos sintomas era 20 anos menor que a habitual, e que, quanto maior a prática do futebol, maior o risco. Situação semelhante foi referida no futebol americano, mas até agora nenhum estudo em grande escala demonstrou ligação clara entre o desporto e a ELA. A causa da esclerose lateral amiotrófica permanece desconhecida, assim como a razão para a taxa mais elevada entre os futebolistas. Genes, sem dúvida, podem contribuir, mas a doença pode ser desencadeada por traumatismo craniano, substâncias dopantes ou alguma toxina a que os jogadores estejam expostos. Alguns vírus também estão sendo investigados como potenciais fatores de risco.

Ocupação, educação, fumo

a análise univariada realizada em 364 pacientes e 392 controles mostrou um risco aumentado de desenvolver ELA entre os fumantes de cigarro ($OR = 1,7$ IC 95% = 1,1-2,6, $p = 0,01$), aqueles com um baixo nível de escolaridade (ensino fundamental) ($OR = 2,2$ IC 95% = 1,2-3,8, $p < 0,01$) e entre as mulheres, cuja principal ocupação foi classificada como artesanato e ofícios relacionados com os trabalhadores ($OR = 8,4$ IC 95% = 1,0-70,1, $p = 0,05$). A análise multivariada (com c-variáveis idade, tabagismo, escolaridade e ocupação) apresentou um risco aumentado para fumantes de cigarros industrializados ($OR = 1,6$ IC 95% = 1,0-2,5, $p = 0,04$). Concluiu-se que ocupação, educação e o tabagismo são fatores de risco para a esclerose lateral amiotrófica, mas o fumo só apareceu de forma independente associada.

Veteranos da Guerra do Golfo

Um estudo nacional epidemiológico realizado para verificar todas as ocorrências de ELA para o período de 10 anos, desde agosto de 1990, entre militares da ativa, mobilizando reservas, incluindo a Guarda Nacional, que serviu durante a guerra do Golfo (2 de agosto de 1990, por meio de 31 de julho de 1991)

mostrou achados interessantes. Entre os cerca de 2,5 milhões de militares elegíveis, 107 casos confirmados da ELA foram identificados para uma ocorrência global de 0,43 por 100.000 pessoas por ano. Um risco significativo elevado de ELA ocorreu entre todo o pessoal destacado (RR = 1,92, 95% CL = 1,29, 2,84), os militares direito implantado ativa (RR = 2,15, 95% CL = 1,38, 3,36), implantou a Força Aérea (RR = 2,68, 95% CL = 1,24, 5,78), Exército e implantado (RR = 2,04, 95% CL = 1,10, 3,77) pessoal. Elevados, mas não significativos, os riscos foram observados por destacado Reservas e da Guarda Nacional (RR = 2,50, 95% CL = 0,88, 7,07), Marinha implantado (RR = 1,48, 95% CL = 0,62, 3,57), e implantado Marine Corps (RR = 1,13; 95% CL = 0,27, 4,79) pessoal. Globalmente, o risco atribuível associado à implantação foi de 18% (95% CL = 4,9%, 29,4%). Militares que foram enviados à região do Golfo durante o período da guerra do Golfo tiveram maior risco pós-guerra de desenvolver ELA do que aqueles que não serviram no Golfo.

Fatores de prognóstico

Uma revisão sistemática que tentou resumir os conhecimentos atuais sobre os fatores relacionados à sobrevivência da ELA e avaliar as implicações desses em ensaios clínicos foi feita por Chio e seu grupo. O tempo de sobrevida mediana do início dos sintomas até a morte é de 20 a 48 meses, mas 10 a 20% dos pacientes com ELA têm uma sobrevivência superior a 10 anos. A idade avançada e o aparecimento dos sintomas bulbares estão consistentemente relacionados a um pior prognóstico. Há dados conflitantes sobre gênero, atraso no diagnóstico e critérios do El Escorial. A taxa de progressão dos sintomas foi revelada para ser um fator independente de prognóstico. Os fatores psicossociais, demência frontotemporal, estado nutricional e função respiratória também estão relacionadas à progressão e prognóstico da ELA. O efeito da nutrição entérica de sobrevivência, ainda é incerto, quando a ventilação não invasiva (VNI), foi encontrada correlação positiva para melhorar a sobrevivência. Não existem marcadores biológicos bem estabelecidos de progressão, embora alguns possam surgir no futuro próximo. Estes resultados têm implicações importantes para a concepção de estudos futuros. Randomização, além do tipo de início, deve levar em conta a idade, estado respiratório na entrada, e uma medida da progressão da doença de pré-adesão.

ETIOPATOGENIA

Os mecanismos causadores da morte dos neurônios motores são complexos e multifatoriais. Diversas mutações, recentemente descritas, caracterizam mecanismos das formas familiares da ELA, que representam 5 a 10% dos casos; dentre eles, a mutação na enzima Cu/Zn SOD1 (superóxido-dismutase 1) é a causa mais conhecida.

Com relação às formas esporádicas, que representam a maioria dos casos, temos uma multiplicidade de fatores, que unitária ou associadamente determinam a propagação do apoptose neuronal. Esta se caracteriza pela a morte celular decorrente de distúrbios metabólicos intracelulares ou estruturais, sendo a marca de muitas doenças neurodegenerativas como ELA, doença de Alzheimer e Parkinson. Torna-se muito importante entender a variação fenotípica que envolve as doenças do neurônio motor, que apresentam uma ampla heterogeneidade com mutações específicas, que nos leva a diferentes etiopatogênias, que influenciarão na evolução clínica e nos achados histopatológicos. A variação fenotípica dos diferentes tipos de ELA e alguns prognósticos, como a forma bulbar e apendicular são bem conhecidos; porém, o conhecimento de formas específicas como paraplegia braquial ou “*flail in arm*”, atrofia monomélica de Hirayama, atrofia muscular progressiva, neuronopatias motoras hereditárias, que apresentam etiopatogenia e bases biomoleculares cada vez mais conhecidas através de pesquisas, tem contribuído para o conhecimento de mecanismos específicos de apoptose

celular da DNM/ELA.

Dentre os vários mecanismos envolvidos com a morte celular programada do neurônio motor destacam-se:

EXCITOXICIDADE

A atividade sináptica do neurônio motor é mediada pelo neurotransmissor excitatório glutamato na sua maioria, estando outras substâncias como a glicina participando da atividade modulatória.

O neurônio motor apresenta quatro tipos de receptores de glutamato, principal neurotransmissor relacionado a excitotoxicidade (Rosemberg, 1992). Dentre eles o receptor Ampa e NMDA, responsáveis pela sua atividade excitatória reguladas por seis subtipos de receptores denominados gluR1 até gluR6. O receptor gluR2 e o gluR4 estão reduzidos em pacientes que desenvolvem a doença, sendo os representantes do controle inibitório do influxo de cálcio intracelular (Takuma, 1999) e ativação de mecanismos apoptóticos.

O mecanismo de excitotoxicidade normalmente é reduzido pela remoção sináptica do glutamato através dos transportadores pré-sinápticos, situados nas células da glia denominados EAAT2. Em pacientes que desenvolvem ELA observamos uma baixa expressão destes transportadores, facilitando o acúmulo de glutamato e de cálcio intracelular.

Modelos animais, como o rato mutante G93A com alteração na enzima SOD1, têm demonstrado a diminuição de receptores de glutamato tipo2 (receptor tipo AMPA), promovendo a vulnerabilidade seletiva de motoneurônios através da permeabilidade aumentada do cálcio (Ca^{2+}). Além disso, transportadores do glutamato identificados como GLAST (EAAT), responsáveis pela captação e metabolização, com ampla expressão nos astrócitos saudáveis, apresentam-se deficientes neste modelo animal (Barbiero, 2004).

ALTERAÇÕES METABÓLICAS

A ativação de proteínas, como a Hsp27 (*heat shock proteins*), tem a função de eliminar agregados intracelulares tóxicos, decorrentes da disfunção da SOD1, promovendo uma ação antiapoptótica. O mecanismo etiopatogênico é claramente definido em outras doenças como na baixa expressão da proteína Hsp 27 e Hsp 60 na HMN tipo II forma juvenil e início distal, também associada à doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2, assim como outros erros metabólicos na alteração do gene codificador da dineína associado a HMN tipo IV com paralisia das cordas vocais e a mutação do gene glicil t- RNA sintetase (GARS), que afeta a síntese proteica e o transporte axonal associado à dineína promovendo neuropatia motora distal com predomínio de MMSS (HMN tipo V). O conhecimento do metabolismo do DNA/RNA e o processo de formação de agregados intracelulares têm excelentes correlações com os modelos da ELA.

A expressão de proteínas ligantes ao cálcio como parvalbumina e a calbindina D28K, que diminuem a vulnerabilidade do neurônio motor a este íon, como acontece nos neurônios motores da musculatura ocular extrínseca, apresenta uma baixa expressão nos neurônios motores espinhais da ELA.

Ativação microglial

A micróglia representa no SNC a ação exercida pelos macrófagos no sangue periférico, isto é, a modulação inflamatória, sendo responsável pela degradação dos motoneurônios. Secundariamente ao estresse, a micróglia entra em um estágio de ativação promovendo hipertrofia e ramificação celular e dendrítica, liberação de fatores tróficos e neurotóxicos, representados pela liberação do ácido nítrico e

radicais livres, além do reparo de axônios danificados através da liberação de fatores neurotróficos como o fator de crescimento derivado da insulina (IGF-1). A liberação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) promovem danos teciduais, enquanto a interleucina 4 (IL-4) e a interleucina 10 (IL-10) têm efeito neuroprotetor inibindo a cascata de ativação do ácido nítrico. Além disso, a IL-6 é um potente indutor da proteína CIEPB β que codifica e transporta sinais extracelulares amplificando a extensão da lesão. O controle da ativação das citocinas está sob a atuação de proteínas chamadas SOCS (*supressor of cytokine signalling*) tipo I e III, que limitam a atividade da IL-6. A deficiência da SOCS III está relacionada à manutenção de processos inflamatórios crônicos e à propagação da lesão aos motoneurônios. A amplificação da reação da micróglia pode ser ainda maior pela expressão do receptor CX3CR1 da fractalcina, moduladora da ativação microglial. Essas recentes descobertas colaboram positivamente para o perfeito entendimento do balanço entre toxicidade e proteção (Nagai, 2007).

Alteração mitocondrial

A ELA é associada ao hipermetabolismo e à disfunção das mitocôndrias. As mitocôndrias são as centrais energéticas das células e são geralmente muito abundantes nos neurônios motores. O Dr. Alexander Panov e sua equipe, do Carolina's Center, Charlotte, Carolina do Norte, Estados Unidos, descobriram que há perdas significativas do número de mitocôndrias tanto no tecido cerebral (20%) como na medula espinal (57%) de ratos geneticamente modificados com o gene humano SOD1, que causa a ELA. Eles também descobriram que as mitocôndrias encontradas nos ratos SOD1 produziram maiores quantidades de radicais livres.

Anormalidades do citoesqueleto

O neurônio motor caracteriza-se pela presença de um complexo e alongado axônio, necessitando estruturalmente de um esqueleto sustentável e promotor de funções como conformação celular e movimento e tráfego intracelular de organelas e proteínas, que são, na sua maioria, produzidas no corpo celular. É primordial, para o fluxo axonal, a constituição do citoesqueleto e as interações proteicas dos meios intra e extracelular. O citoesqueleto constitui-se de microtúbulos (proteínas de 24 nm de diâmetro) controlados pela expressão das proteínas Map. A Map2 tem expressão nos dendritos e a Tau tem expressão nos axônios, e ambas têm a função de promover a estabilidade. O fluxo axonal é bidirecional, sendo gerado por duas grandes famílias de proteínas transportadoras. A cinesina, responsável pelo fluxo anterógrado, é subdividida em três componentes de transporte: rápido (vesículas e organelas), lento (SCA) e lento B (SCB). O fluxo retrógrado é estabelecido através do complexo proteico dineína/dinactina. O transporte é estabelecido através de vesículas e organelas, utilizando ATP gerado pelo metabolismo mitocondrial. Novas mutações pontuais no gene codificador dessa proteína provocam acúmulo intracelular de cadeias com alto peso molecular, responsáveis pela progressão da ELA (Lai, 2007). A doença apresenta início em adultos jovens e tem progressão lenta.

Recentes avanços com a técnica de imunocitoquímica têm desenhado o perfil e a velocidade do fluxo axonal anterógrado e retrógrado das proteínas de transporte e demonstram lentificação em ambos os sentidos. Outros constituintes do citoesqueleto são:

- Microfilamentos ou filamentos de actina (5-9 nm), que direcionam o crescimento axonal e a elaboração dendrítica.
- Filamentos intermediários ou neurofilamentos, que têm expressão especificamente relacionada ao tecido de atuação. A alteração do citoesqueleto com acúmulo de neurofilamentos no axônio e no corpo celular representa achados característicos na forma familiar e esporádica da ELA.

Deve-se ressaltar o papel da periferina, que tem expressão mediada geneticamente e superexpressão relacionada a corpúsculos axonais, além de imunorreatividade com ativação microglial mediada pelo corpo celular com posterior fosforilação e agregação.

Novos modelos de ELA e outras doenças do neurônio motor sugerem que simples mutações são suficientes para alterar o transporte axonal e desencadear a patogênese dos motoneurônios. A identificação de inibidores do transporte axonal e o perfeito balanço entre as proteínas transportadoras cinesina/dineína são essenciais para o controle da patogenia (Zhang, 2007). Mutações no gene que codificam tanto a cinesina quanto a dineína são responsáveis pelo desenvolvimento da ELA.

Transporte axonal: VAPB e Espastina

Mutações no gene que codifica a VAP-B (vesícula associada à membrana proteína associada à proteína B) podem causar ELA por distúrbio no transporte molecular no axônio extraordinariamente longo dos neurônios motores. Os axônios são as longas projeções dos neurônios que distribuem os sinais “elétricos”. O Dr. Kurt de Vos, do King’s College, relatou que as mitocôndrias, as células fontes de energia, foram particularmente afetadas; houve diminuição significativa no número de mitocôndrias transportadas. Isso tem implicações para o funcionamento do neurônio, que necessita de energia, exigindo mitocôndrias em todas as partes da célula.

A proteína VAP-B está localizada na membrana do retículo endoplasmático e da mitocôndria. A mutação P56S nesse gene forma agregados celulares, fazendo com que essa proteína não se localize mais no retículo endoplasmático, porém ela se mantém na mitocôndria.

a via de transporte que leva proteínas do corpo celular para os dendritos é denominada **anterógrada**, e a via de transporte que faz o caminho inverso é denominada de **retrógrada**. Esse transporte de proteínas e organelas, como a mitocôndria, é realizado por moléculas motoras como a cinesina e a dineína. Por meio de estudos com neurônios de camundongos, a mutação P56S diminui o número de mitocôndrias transportadas pelo axônio em comparação com as mitocôndrias normais, alterando assim o transporte anterógrado. Aproximadamente 30% das mitocôndrias são transportadas normalmente; entretanto, com a mutação P56S, o número cai para 10 a 15%. A maioria das mitocôndrias com a mutação permanece no corpo celular dos neurônios e poucas são observadas ao longo dos axônios e neuritos. Curiosamente, o transporte retrógrado se manteve inalterado nesse estudo. Além disso, foi mostrado que a velocidade de transporte se mantém constante, indicando que as proteínas motoras não foram danificadas. Concluindo, Kurt de vos observou que a mutação inibe especificamente o transporte anterógrado da mitocôndria afetando a regulação da proteína motora cinesina-1. Curiosamente, essa alteração no transporte da mitocôndria é similar à observada pela mutação no gene SOD1, mostrando que essas duas proteínas apresentam uma via comum e que esse poderia ser um possível alvo terapêutico (Figura 73.1).

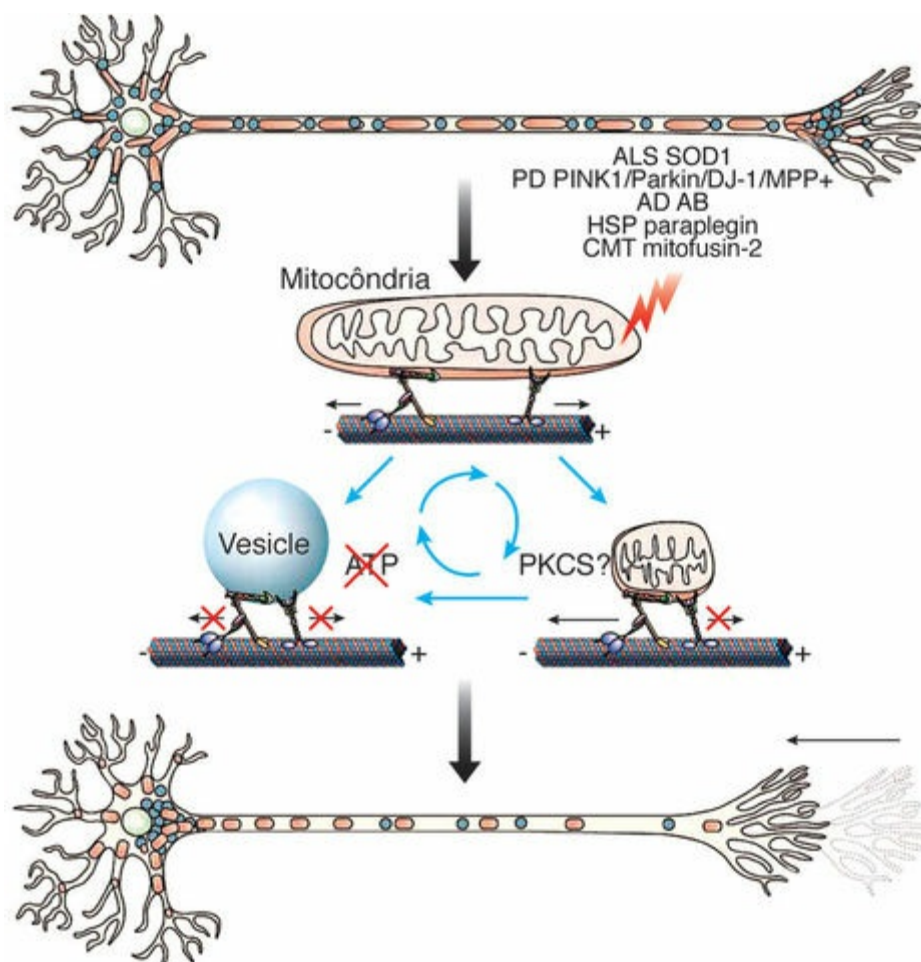


FIGURA 73.1 Transporte axonal defeituoso: alterações na mitocôndria ocorrem em várias doenças neurodegenerativas, como ELA, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e paraplegia espástica. A disfunção mitocondrial pode ocorrer de duas maneiras. Primeira, a inibição da função mitocondrial reduz o transporte anterógrado das mitocôndrias e vesículas. Segunda, a diminuição de mitocôndrias nos axônios provavelmente diminuirá o suprimento de ATP para as moléculas motoras, levando a um decréscimo no movimento anterógrado e retrógrado de outras proteínas no axônio, que causará a morte dos axônios. (Modificada de De Vos KJ, et al., 2008.)

ESPASTINA

Seguindo no mesmo tema, Paul Kasher, da Universidade de Sheffield, no Reino Unido, utilizando a mesma metodologia de Kurt de Vos, estudou o transporte da espastina ao longo do axônio dos neurônios. As mutações no gene da espastina são responsáveis pela paraplegia espástica hereditária 4 (SPG4).

A espastina é uma proteína que interage com o microtúbulo responsável pela formação do citoesqueleto, que dá a forma da célula. Em 2006, Anne Tarrade e colaboradores apresentaram um camundongo transgênico com uma mutação no gene da espastina. Esse grupo mostrou que a medula espinal desses animais apresenta a formação dos chamados “inchaços axonais” (*axonal swellings*), que são estruturas formadas pelo inchaço do citoesqueleto e sequestro de organelas e vesículas no axônio dos neurônios. Esse inchaço leva a um bloqueio do transporte de proteínas, nutrientes e organelas ao longo do axônio e, conseqüentemente, à morte do neurônio (Figura 73.2).

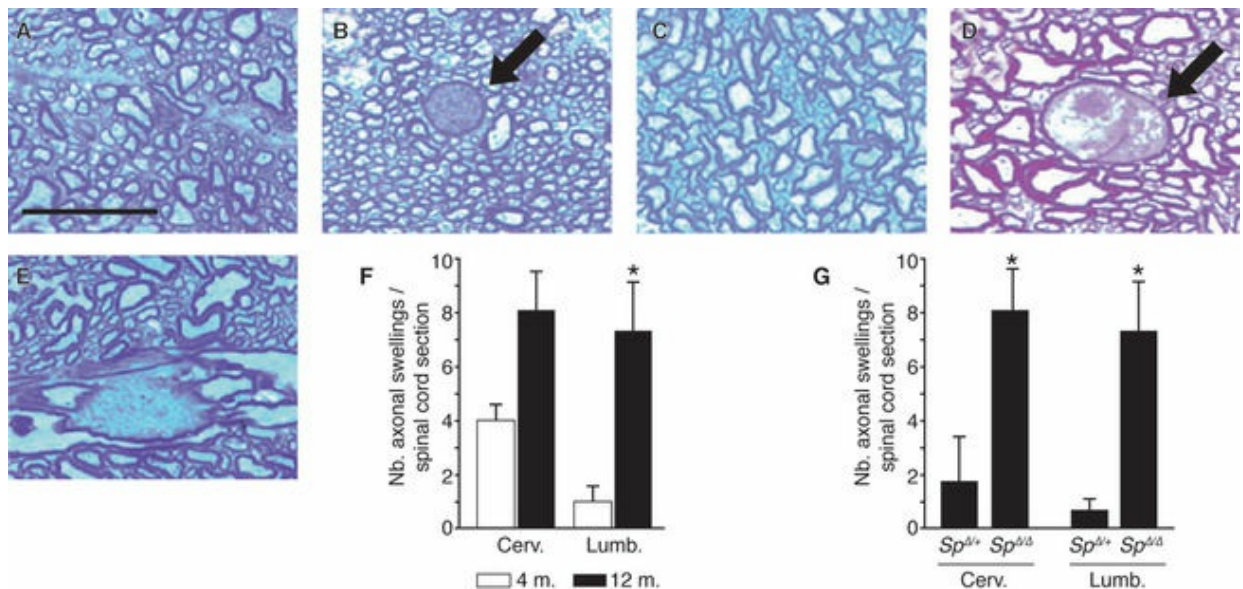


FIGURA 73.2 “Inchaço axonal” na medula espinal de camundongo transgênico para espastina em diferentes idades (4 e 12 meses). Cortes transversos corados com toluidine blue. **A e C**, Camundongo controle. (**B, D e E**), Camundongo mutante. Observe a presença dos chamados “inchaços axonais” (seta). (Modificada de Tarrade, A et al. *Hum. Mol. Genet.* 2006 15:3544-3558.)

Outros grupos mostraram que a superexpressão e a completa ausência de espastina levam a uma alteração no transporte axonal.

Kasher estudou a mutação K388R no gene da *espastina* e sua forma normal como controle. Essa mutação está localizada em um sítio doador de *splicing* e, quando traduzida em proteína, leva a um código prematuro de parada, formando uma proteína totalmente malfunctionante.

Os autores também estudaram camundongos transgênicos e verificaram que esses animais apresentam “estrangulamento ou inchaço” axonal associados a um significativo acúmulo de citoesqueleto e de vesículas no axônio da célula. Além disso, observou-se que os animais transgênicos apresentam uma alteração na locomoção de acordo com o grau de comprometimento patológico. Assim como a mutação no gene *VAP-B*, mutações no gene da espastina causam redução do transporte anterógrado ao longo do axônio, fato independente dos “inchaços” axonais.

O autor conclui que duas mutações diferentes levam a uma alteração no transporte axonal e que o atual modelo animal para a SPG4 será de suma importância para a compreensão dessa enfermidade.

DEFICIÊNCIA DA SOD 1

A mutação da enzima Cu/Zn superoxidodismutase 1 (SOD1) representa 20% dos casos das formas familiares da ELA. Esta enzima tem como principal função a atividade antioxidativa, evitando o acúmulo de radicais livres intracelulares, que possivelmente estão relacionados na patogênese da ELA. Há mais de 130 mutações da SOD1 identificadas, todas autossômicas dominantes, com exceção da D90A e da D96N, levando à ELA. Há ampla variedade fenotípica intrafamiliar e interfamiliar, e a mais conhecida é a mutação A4V no éxon 1. Outra mutação como a D90A, encontrada na periferia da molécula da SOD1, tem sido encontrada em linhagens de herança autossômica dominante e recessiva com razoável frequência. A vulnerabilidade excessiva do neurônio motor em relação a essas mutações continua sem explicação. Recentemente a SOD1 passou a ser relacionada com estresse oxidativo, diminuição da função das chaperonas, disfunção mitocondrial e agregação proteica, além de maior

estresse do retículo endoplasmático e toxicidade pelo glutamato causando apoptose do neurônio motor.

As mutações da SOD1 correspondem a 13,6% das formas familiares de ELA e a 0,7% das formas esporádicas. O rastreamento de mutação da angiogina em pacientes com ELA, na Holanda, mostrou apenas uma mutação dentre 39 famílias.

Pesquisa realizada no Howard Florey Institute mostra o retículo endoplasmático fazendo parte da patogenicidade da SOD1. O retículo endoplasmático é um compartimento da célula que é responsável pela produção de proteínas maduras para serem secretadas pela célula. A Dra. Julie Atkin, do Howard Florey Institute, da Universidade de Melbourne, em Victoria, Austrália, apresentou um trabalho demonstrando que o estresse do retículo endoplasmático é desencadeado pela SOD1 mutante. Esse estresse é responsável pela formação de inclusão. O mecanismo desse efeito sobre o retículo endoplasmático ainda não é conhecido. No entanto, Adam Walker, também do Howard Florey Institute, tem trabalhado com a proteína PDI, que é um retículo endoplasmático com base nas chaperonas. Quando o Dr. Adam aumentou os níveis de PDI nas células, os depósitos de SOD1 diminuíram. Na verdade, a sua investigação revelou que uma droga que imita a PDI diminui a agregação de SOD1 e reduz o estresse do retículo endoplasmático.

O Dr. Victor Mulligan, do Department of Biochemistry da Universidade de Toronto, no Canadá, demonstrou, em cultura de células, que a SOD1 mutante após estresse perde seu átomo de zinco mais facilmente do que o átomo de cobre. A importância dos metais cobre e zinco vinculada à enzima SOD1 é evidenciada pelo fato de que a SOD1 deficiente de zinco é mais provável de agregar-se e ser tóxica para as células.

CIANOACTÉRIA E ELA

Esta hipótese aborda o papel do aminoácido excitatório beta-N-metilamino-L-alanina (BMAA) na causa da ELA esporádica. Esse aminoácido está presente na semente do fruto que serve de alimento aos morcegos de Guam, que posteriormente são comidos pelos nativos. Sabe-se que os habitantes de Guam têm uma incidência de ELA muitas vezes maior que as demais populações, e que parte desse efeito pode ser atribuída à ingestão da carne do morcego com altas concentrações de BMAA.

A origem do BMAA é uma bactéria presente em todas as áreas do mundo (cianobactéria), que em Guam coloniza as raízes da palmeira de cujos frutos os morcegos se alimentam. Suas colônias em fontes de água podem servir de via de contaminação com BMAA para humanos. Em alguns indivíduos suscetíveis haveria a acumulação do BMAA no sistema nervoso, o que é capaz de causar excitotoxicidade através do receptor AMPA. Altas concentrações de BMAA foram detectadas em tecido cerebral de pacientes com ELA e também em doença de Alzheimer.

Uma relação sugere que moscas drosófilas alimentadas com alta concentração de BMAA, em estágios precoces do desenvolvimento, apresentam, depois de adultas, déficit motor e redução na sua sobrevivência. Vem sendo discutida, ainda, a possibilidade de o BMAA potencializar a toxicidade de agentes que induzem outras doenças neurodegenerativas, como beta-amiloide (na doença de Alzheimer) e MPP+ (na doença de Parkinson).

A hipótese de que os aminoácidos neurotóxicos BMAA (beta-N-metilamino-L-alanina) podem desencadear doença neurodegenerativa esporádica em indivíduos vulneráveis depende de quatro pilares: 1) O BMAA é produzido pela cianobactéria, que estão presentes em todas as partes do mundo; 2) os focos conhecidos de ELA/CPD (complexo Parkinson/demência), expostos a altas concentrações de BMAA podem resultar em bioamplificação e ingestão de dietas de múltiplas fontes, enquanto em outras áreas, de baixo índice de exposição, ocorrem através do abastecimento de água contaminada com cianobactéria; 3) indivíduos vulneráveis acumulam BMAA nas suas neuroproteínas; e 4) acumulação de BMAA nas neuroproteínas pode desencadear doenças neurodegenerativas.

As cianobactérias são bactérias fotossintéticas primitivas que ocorrem em todo o mundo em uma ampla gama de ambientes. Elas são mais comumente conhecidas por sua capacidade de formar massa em corpos d'água utilizada para recreação e para preparação de água potável. Além de seus efeitos sobre a qualidade estética de corpos d'água, as cianobactérias são capazes de produzir uma ampla gama de compostos bioativos, incluindo potentes hepatoneurotoxinas. Embora a maioria das neurotoxinas seja tóxica de forma aguda, pouco se sabe dos seus efeitos sobre a saúde em longo prazo, inclusive em relação a β -N-metilamino-L-alanina (BMAA) que tem sido associado a ELA/CPD, em Guam, por acúmulo através da dieta.

Conforme pesquisas de W. Bradley, do Department of Neurology da Miller School of Medicine, da Universidade de Miami, Estados Unidos, a causa da ELA, em 85% dos casos da doença esporádica, é desconhecida, mas presumivelmente ambiental. Mesmo em 15% dos casos familiares, deve existir um fator ambiental que desencadeie o início das manifestações. Há evidência de que o produto da cianobactéria, provavelmente o BMAA, presente na cycade (fruto da palmeira), causa a forma de Guam da ELA/CPD. O BMAA é um aminoácido neurotóxico não natural que se incorpora às proteínas de organismos superiores.

A proteína vinculada (BMAA) tem sido encontrada em concentrações milimolar no cérebro de chamorros (nativos da Ilha de Guam), que tiveram ELA/CPD e norte-americanos que tiveram ELA e doença de Alzheimer, mas não tem sido identificada nos controles. As cianobactérias que produzem BMAA e outras neurotoxinas estão presentes, especialmente em recursos hídricos associados à morte de animais.

O Dr. Shaw e colaboradores, do MRC Centre for Neurodegeneration Research, Institute of Psychiatry do King's College, situado em Londres, Reino Unido, argumentaram que glucosídeos estéreis produzidos por cianobactérias e outros organismos são a causa da forma de Guam da ELA/CPD. Sua hipótese sugere que o BMAA é simplesmente um marcador de exposição à cianobactéria. No entanto, vários estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que o BMAA é neurotóxico em concentrações comparáveis à encontrada no cérebro humano, embora a maioria dos estudos seja de toxicidade aguda e não o verdadeiro modelo animal de BMAA de neurodegeneração crônica.

O BMAA é transportado através da barreira hematoencefálica, através da alta afinidade de saturabilidade do sistema L1, que carrega grandes aminoácidos essenciais neutros (LNEAA – leucina, valina, metionina, histidina, isoleucina, triptofano, fenilalanina, treonina). Esses LNEAA são ativamente exportados a partir do cérebro por várias Na^+ -dependente dos transportadores de aminoácido para manter uma concentração no líquido cefalorraquidiano 10% maior do que a do plasma. Não se sabe se o BMAA é ativamente exportado através da barreira hematoencefálica, ou tRNA, que é responsável pela incorporação do BMAA nas proteínas. As vias metabólicas para o BMAA não são conhecidas.

A hipótese da cianobactéria/BMAA prevê que, bloqueando o acesso do BMAA ao cérebro, preveniria a neurodegeneração. Pelo menos cinco ensaios com associação de aminoácidos na ELA foram realizados; um mostrou benefício, um mostrou piora, e três sem efeito. A dose necessária para saturar o sistema L1 e inibir a entrada de BMAA é de aproximadamente seis vezes maior do que a utilizada nesses ensaios. Estudos de doses ultra-altas de LNEAA em ELA podem ser indicados. No entanto, esse tratamento seria ineficaz em pacientes que já sofrem de ELA, a menos que o BMAA seja uma neurotoxina reciclada, como afirma a hipótese defendida por Murch e colaboradores de que somente altas doses de LNEAA promovem o efluxo de BMAA.

O Dr. Bradley conclui que a hipótese da cianobactéria/BMAA é um importante avanço na identificação da causa da ELA esporádica e a precipitação de ELA familiar. A pesquisa para compreender mais sobre a associação da cianobactéria com a ELA, o metabolismo do BMAA e a produção de modelos de neurodegeneração crônica pode levar a um novo progresso nessa

compreensão da ELA.

TDP-43 E ELA

A proteína TDP-43, descrita recentemente como formadora dos característicos complexos de ubiquitina, tem sido observada sob a forma de inclusão nos neurônios e nas células da glia. Em 2006, uma nova proteína foi descoberta, alterada na medula espinal de pacientes com ELA e em pacientes com demência frontotemporal. Aparentemente essas duas doenças não apresentam conexões uma com a outra; entretanto, alterações no gene *TARDBP* podem causar ambas.

A proteína TDP-43 é produzida pelo gene *TARDBP*, localizado no cromossomo 1, e está envolvida no processamento do RNA e produção de novas proteínas, além de estar envolvida no *splicing* de outras proteínas. Além disso, está envolvida na ligação do RNA mensageiro com outras proteínas e outras moléculas de RNA.

Jemeen Sreedharam, do MRC Centre for Neurodegeneration Research do Institute of Psychiatry do King's College, publicou um trabalho nesse ano na revista *Science*, mostrando que mutações no *TARDBP* causam ELA em pacientes da Inglaterra e da Austrália. A mutação M337V está presente em pacientes com a forma familiar e a mutação Q331K em um paciente com a forma esporádica.

Elizabeth Tudor mostrou o primeiro modelo transgênico para a mutação no gene *VAP-B*. De acordo com a cientista, os animais não apresentam nenhuma alteração comportamental ou locomotora até os 18 meses de idade. A análise histológica revelou a presença de agregados proteicos na medula espinal desses animais. Além disso, verificou-se que a proteína TDP-43 se encontra no citoplasma dos neurônios motores, mostrando pela primeira vez uma mutação em outro gene alterando a localização do TDP-43. Os achados da Dra. Tudor mostraram que os ratos com mutação da VAPB tinham depósitos em seus neurônios motores que continham a TDP-43. Essa é a primeira descrição de associação de TDP-43 com depósitos patológicos em ratos com DNM.

O Professor John Ravits, do Benaroya Research Institute, em Seattle, WA, Estados Unidos, apresentou seu trabalho identificando a localização dos depósitos em pacientes com ELA/DNM esporádica que continham TDP-43 e/ou ubiquitina. A ubiquitina é uma etiqueta que as células usam para identificar a destruição de uma proteína velha ou danificada. A TDP-43 foi localizada nos neurônios motores com ubiquitina. Pensou-se em estudar a relevância do papel da TPD-43 comparando-se as regiões de grande perda dos neurônios motores às áreas em que a perda dos neurônios não foi tão grande. Entretanto, ainda permanece incerto se os depósitos da TDP-43 nos neurônios motores é a causa ou o resultado da morte celular.

O papel da TDP-43 na ELA/DNM foi fortalecido pela descoberta de casos de DNM familiar com mutações na codificação do gene TDP-43. Foram relatadas 14 mutações até agora. O Dr. Jemeen Sreedharan, já citado, informou que essas mutações parecem afetar uma região da proteína, sugerindo que uma função específica pode ser comprometida. Não está claro ainda exatamente como isso ocorre. O Dr. Sreedharan previu que as mutações podem aumentar o aparecimento de um fosfato acrescentado na proteína que, por sua vez, poderia afetar a sua função. Além disso, mutações podem aumentar a probabilidade de que proteína seja fragmentada, ou pode até mesmo alterar a forma como é distribuída na célula. É necessária mais investigação para esclarecer o papel da TDP-43 na DNM familiar.

TRATAMENTO

O paciente de ELA leva os profissionais de saúde responsáveis pelo seu tratamento a se depararem com litígios sociais, gastos excessivos, demandas exageradas de materiais para manutenção da vida

como normalmente não acontece com outros pacientes. Além disso, o paciente se torna refém de seu contexto familiar, ambiental e da relação que o médico e a equipe multidisciplinar irão promover para o benefício de sua qualidade de vida.

Embora a esclerose lateral amiotrófica e suas variantes não representem dificuldade de reconhecimento por neurologistas, ocorrem cerca de 10% de falsos positivos, e atrasos no diagnóstico são comuns. A comunicação do diagnóstico deve contar com o envolvimento do paciente e sua família e a sensibilidade do médico enfatizando um plano de cuidados positivos, que são pré-requisitos para uma boa clínica. O tratamento começa com um diagnóstico precoce e eficiente. No passado, muitos médicos acreditavam que não havia nenhuma razão para fazer um diagnóstico precoce, porque havia pouco a oferecer ao paciente com esclerose lateral amiotrófica. No entanto, o desenvolvimento de técnicas, ao longo das duas últimas décadas, mudou a maneira de enfrentar a ELA. Em primeiro lugar, uma avaliação diagnóstica eficiente reduz a incerteza para os pacientes e evita uma longa espera para a realização de testes de exclusão. Em segundo lugar, poupa tempo e dinheiro. Em terceiro lugar, os doentes e cuidadores se beneficiam do encaminhamento precoce para clínicas especializadas em ELA. Em quarto lugar, e mais importante, está crescendo a evidência de que a intervenção precoce pode melhorar e prolongar a vida.

A complexa fisiopatologia da ELA é um verdadeiro desafio para a ciência, especialmente no campo da terapêutica. Um grande número de novos agentes farmacológicos, com mecanismos diferentes de ação, tem sido testado clinicamente, incluindo os agentes antiexcitotoxicidade, fatores neurotróficos, imunomoduladores, antiestresse oxidativo, compostos antiapoptóticos e suplementos nutricionais. Em virtude de seu rápido curso de desenvolvimento, a ELA é também frequentemente considerada como uma condição médica adequada para a prova de conceito de teste de compostos com potencial antineurodegenerativo, tanto em modelos animais quanto em humanos. Mais de 500 produtos foram investigados.

Com relação ao tratamento, a primeira pergunta de um paciente com ELA é se existe uma medicação que promova a cura da doença ou pelo menos reduza a sua progressão. A única medicação aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) para o uso na ELA é o riluzole, um agente antiglutamatérgico, utilizado na dose de 50 mg duas vezes ao dia, que reduz os níveis de glutamato na fenda sináptica, reduzindo a estimulação de receptores Ampa e NMDA, embora seu efeito na sobrevida dos pacientes seja somente de três meses. Por se tratar de uma doença fatal devido ao frequente insucesso das terapias, os pacientes costumam buscar terapias alternativas e muitas vezes tratamentos sem base e comprovação científica, provocando a piora de suas condições clínicas.

Atualmente existem drogas que estão sendo testadas em ensaios multicêntricos, em fase II-III, que possivelmente determinaram benefício no controle da progressão da doença. Dentre elas destacam-se o citrato de tamoxifeno, uma droga antiestrogênica com atividade regulatória microglial e o arimoclomol, que tem função antimetabólica aumentando a expressão das Heat Shock Proteins, que eliminam resíduos tóxicos do metabolismo celular. Algumas outras medicações, já utilizadas em ensaios terapêuticos, foram abandonadas por não demonstrarem benefício, como, por exemplo, minociclina, celecoxib (anti-inflamatório), ceftriaxona (antibiótico), miotrofina (fator de crescimento), IGF-1 (fator de crescimento derivado da insulina tipo 1). Um importante comentário deve ser acrescentado a respeito de duas medicações cujas pesquisas foram encerradas recentemente, a memantina e o carbonato de lítio. A primeira, a despeito de sua ação antiglutamatérgica, não mostrou efeitos relevantes sobre a sobrevida da doença; a segunda foi apontada, previamente, em um estudo mal dirigido como droga modificadora de sobrevida. Em três estudos subsequentes mostraram ineficácia de sua ação ou até piora da sobrevida.

É importante a determinação dos sintomas associados à ELA que potencialmente geram complicações e limitações à qualidade de vida do paciente. Podemos destacar, para o tratamento das

principais comorbidades, os fármacos a seguir:

- Depressão: inibidores seletivos de recaptação da serotonina, como a fluoxetina, 20 a 60 mg/dia ou sertralina, 50 a 200 mg/dia.
- Ansiedade: ansiolíticos, benzodiazepínicos como o lorazepam, 2 mg 2x/dia, ou clonazepam, 1 a 2 mg 2 x/dia.
- Câimbras: antimaláricos, como quinina, 650 mg VO 1 x/dia.
- Sialorreia: antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, 25 a 75 mg/dia); escopolamina *patch*, escopolamina gel, brometo de propantelina, toxina botulínica em glândulas parótidas e submandibulares.
- Espasticidade: relaxantes musculares (tizanidina 4 mg/dia); relaxante muscular de ação central (baclofeno, 10 mg 3 x/dia).

ANTIOXIDANTES como TRATAMENTO PARA ELA

Desde Lou Gehrig, os antioxidantes têm sido sistematicamente utilizados em pacientes com ELA. Uma revisão sistemática que selecionou todos os ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, controlados de tratamento antioxidante para ELA – Cochrane Group, (agosto 2005), Medline (janeiro de 1966 a agosto de 2005), Embase (janeiro de 1980 a agosto de 2005) e outras fontes – apresentou provas suficientes da eficácia de antioxidantes individuais, ou antioxidantes em geral, no tratamento de pessoas com esclerose lateral amiotrófica. A boa tolerância, a segurança e o custo relativamente baixo de vitaminas C e E, e outras considerações relacionadas à falta de outros tratamentos eficazes para a ELA, pode explicar o uso continuado dessas vitaminas por médicos e pessoas com a doença. Embora não haja evidência experimental clínica substancial para apoiar o seu uso clínico, não há contraindicações claras.

TRATAMENTO COM CÉLULAS-TRONCO

A terapia com células-tronco está em desenvolvimento como um possível tratamento da ELA. Pesquisadores italianos realizaram um estudo exploratório em alguns pacientes de ELA usando suas próprias células-tronco colhidas da medula óssea como terapia. Essas células-tronco não parecem diferir das coletadas de pessoas saudáveis. O primeiro experimento foi apresentado por Letizia Mazzini no 13th International Symposium DNM/ELA, em Melbourne, na Austrália. As células-tronco autólogas de medula óssea, derivadas e injetadas na medula espinal (nível do peito) de sete pacientes com ELA, mostrou uma razoável margem de segurança clínica e, talvez, alguns resultados positivos sobre a evolução da doença.

Um estudo piloto mais recente e semelhante de injeções intraespinhais de células-tronco mesenquimais (MSC) foi realizado em nove pacientes com ELA, demonstrando ser um procedimento seguro. Um possível efeito bom, com progressão lenta, foi detectado em quatro pacientes, mas os controles apropriados terão de ser incluídos em outros experimentos para ver se o tratamento tem efeito.

Clive Svendsen, pesquisador do The Waisman Center, da Universidade de Wisconsin, Estados Unidos, tem trabalhado com uma nova linhagem de células-tronco, as chamadas células-tronco pluripotentes induzidas (*iPS cells – induced pluripotent stem cells*).

As iPS foram descritas inicialmente por um grupo japonês liderado pelo dr. Shinya Yamanaka, em 2006. As células de pele (fibroblastos) são modificadas pela introdução de quatro genes e, após um período que pode variar de 1 a 4 meses, os fibroblastos se transformam em células-tronco. Elas mantêm as mesmas características que as células-tronco embrionárias, sem os problemas éticos amplamente discutidos pela mídia. As células-tronco induzidas podem ser obtidas de qualquer pessoa

e, em termos de pesquisa, seu estudo abre novas portas para o entendimento das doenças genéticas e, possivelmente, tratamentos futuros. As iPS podem se diferenciar em vários tipos de células, como por exemplo músculo, células epiteliais, células cardíacas e até neurônios. O número de neurônios motores é reduzido (somente 10% das células são neurônios motores), o que é pouco para o tratamento.

O pesquisador diz que tentar substituir os neurônios motores afetados pela doença é um desafio muito grande. Alternativamente, é possível tentar resgatar os neurônios motores que estão morrendo com o auxílio de fatores de crescimento celular como o GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*).

O uso de outros tipos de células-tronco tem gerado inúmeras discussões. O pesquisador afirma que as células-tronco embrionárias humanas são muito poderosas e causam muitos dilemas éticos e que, em termos práticos, elas se diferenciam em muitos tipos de células, ocasionalmente formando tumores. Já as células-tronco neuronais (*neural stem cells*) não produzem neurônios motores, sendo, portanto, inviáveis para o estudo de doenças do neurônio motor. As células progenitoras restritas da glia (*glial restricted progenitors – GFP*) se diferenciam em células da glia como o próprio nome diz, mas também em astrócitos. Ambas são importantes para o bom funcionamento dos neurônios, além de dar suporte e protegê-los secretando fatores neurotróficos.

Um estudo realizado pelo pesquisador mostrou que células que expressam GDNF injetadas em um lado da medula espinal de animais transgênicos migraram para a porção anterior da medula espinal e se mostraram funcionais. Entretanto, não há diferença funcional entre os animais tratados e os não tratados.

O autor acredita que os pacientes com ELA devem ser tratados de forma concomitante. Na medida em que o neurônio motor morre, a parada de envio de sinais nervosos para os músculos também ocasiona atrofia e morte muscular.

Svendsen acredita que uma terapia injetando células que produzam fatores de crescimento nos músculos e na medula espinal será mais eficiente e aumentará o tempo de sobrevivência do paciente (Suzuki e Svendsen, 2008).

No momento, não há um tratamento eficaz com o uso de células-tronco; entretanto, protocolos terapêuticos são esperados nos próximos anos.

LIÇÕES DE PEQUIM

Tratamentos não comprovados com base em células para ELA

- Injeções de células da glia do bulbo olfatório em Pequim: os pacientes com ELA em uma terapia enganosa.

Centenas de pacientes nos Estados Unidos, Europa e em todo o mundo, incluindo o Brasil, reuniram-se em Pequim, na China, onde o Dr. Huang Hongyun implantava células-tronco em pacientes com células degeneradas ou doenças traumáticas. Células olfativas embainhantes (OEC) do nervo olfativo são conhecidas por se desenvolverem durante toda a vida adulta. O Dr. Huang diz que essas células são preparadas para ajudar a reparar os nervos pela liberação de fatores de crescimento, e seus incríveis poderes de cura devem ajudar os pacientes que não podem ser ajudados com qualquer outro medicamento moderno.

O site do Dr. Huang inclui perfis de pacientes que ele tratou de uma grande variedade de condições (incluindo ELA, bem como lesões na medula espinal) e sintomas diferentes, mas ele trata a todos com as mesmas células. Trabalhando nos hospitais de Chaoyang e West Hills (Xishan), a equipe de Huang

usa extratos de células de fetos abortados e em seguida abre um buraco no cérebro do paciente ou na medula espinal, injetando as células. Nas apresentações em congressos científicos, ele disse que tem ajudado muitos pacientes e não viu nenhum efeito secundário grave. Os pacientes se apresentam para dizer que Huang tem ajudado, contam histórias inspiradoras em jornais americanos e britânicos sobre um médico chinês que talvez, apenas talvez, tenha tropeçado em um milagre da ciência moderna.

Desde 2004, o Dr. Huang tem sido convidado para explicar seu trabalho em reuniões científicas, mas até agora ele não foi capaz de tirar conclusões de sua pesquisa, porque ainda não tinha recolhido dados suficientemente conclusivos.

As avaliações dos pacientes antes e após o procedimento de Pequim, feitas pelo Dr. H. Bruce Dobkin (diretor médico do programa de reabilitação neurológica e investigação da Universidade da Califórnia, Los Angeles, Estados Unidos), pelo Dr. James Guest (do Miami Project to Cure Paralysis, desenvolvido pela Miller School of Medicine da Universidade de Miami,), pelo Dr. Armin Curt (do Hospital Balgrist, Zurique, Suíça) e por Leonard van den Berg (do Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Holanda), mostraram que não houve melhorias significativas em nenhum dos pacientes seguidos após a cirurgia.

O tratamento de Huang tem sido considerado como parte de uma mudança sísmica em terapias alternativas. A iniciativa de Huang gerou uma explosão de clínicas em todo o mundo, baseadas em terapias de células vivas. Existem clínicas que atendem os pacientes desesperados, oferecendo-lhes tratamentos não comprovados, muitas vezes caríssimos. As consultas de Huang podem chegar a dezenas de milhares de dólares.

Os resultados até agora não são apenas decepcionantes, eles são perturbadores. Foi relatado que uma mulher com ELA que recebeu uma injeção em cada lóbulo frontal, em Pequim, apresentou avanço da doença a uma taxa mais rápida após o procedimento, e acabou sofrendo efeitos colaterais incapacitantes.

TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR

Equipes de atendimento multidisciplinar de saúde foram identificados como a melhor abordagem para o cuidado paciente de ELA/DNM. Além disso, a abordagem baseada em consenso para os problemas específicos de pacientes dominou a literatura.

Hoje, existem muitas clínicas especializadas na América do Norte, Europa, Oceania e Oriente, com equipes multidisciplinares para orientar o paciente e a família. As clínicas de atendimento clínico e emocional trabalham por meio de educação, grupos de apoio, newsletters e vários outros serviços. No Brasil, temos visto a mesma transformação.

A combinação de fármacos e outras intervenções terapêuticas pode aumentar a sobrevivência, ajudar os pacientes a fortalecer os músculos, melhorar a sua capacidade para realizar atividades da vida diária (AVD) e aperfeiçoar a sua qualidade de vida. A compreensão das características da doença e as modalidades de tratamento correspondente são cruciais para melhorar a qualidade de vida do paciente.

Tratamentos sintomáticos, farmacológicos e não farmacológicos, juntamente com terapias alternativas, podem ser incorporados num plano global de cuidados.

Na ELA, a taxa de progressão é imprevisível. Vários fatores podem influenciar na sobrevivência do paciente: entendimento dos profissionais de saúde, recursos financeiros do paciente, falta de aderência do paciente ao tratamento, dificuldade na tomada de decisões e ineficácia dos mecanismos de enfrentamento pelo paciente podem causar um impacto negativo. A fragmentação do cuidado pode ser resultado da falta de acesso a serviços especializados, que, juntamente com uma distribuição desigual de recursos por parte de algumas agências governamentais, companhias de seguros e gestão de organização da atenção/HMO, podem levar a resultados deletérios.

A identificação precoce de problemas e a gestão de sintomas são imperativas. Uma intervenção deve ser oportuna, se não ocorrer demasiadamente tarde ou não for planejada (p. ex., a ventilação de emergência). A gestão do sintoma específico desempenha um papel importante para evitar readmissões hospitalares dispendiosas, repetição de crises respiratórias ou lesões causadas por quedas. Um mecanismo para identificar os problemas dos pacientes pode ser a monitorização, que deve ser colocada em prática para melhorar o cuidado na ELA.

Um método pelo qual podemos alcançar esses objetivos é através do desenvolvimento de percursos de cuidado. Estes podem reduzir os possíveis erros de omissão, fornecendo orientações para avaliação, tomada de decisões, comunicação, intervenção e avaliação da assistência ao paciente.

PRINCÍPIOS DA GESTÃO ELA/DNM

Os doentes devem tomar as decisões. É da responsabilidade da equipe de atendimento fornecer informações em tempo hábil.

- O contexto cultural e psicossocial do paciente e da família deve ser considerado.
- Os cuidados de ELA são mais eficientes quando realizados por uma equipe multidisciplinar. Os pacientes, em sua maioria, têm melhor seguimento quando são vistos a cada 3 a 4 meses. No entanto, as visitas devem ser agendadas com base na taxa de progressão da doença.
- A emissão de diretrizes avançadas deve ser levantada logo após o diagnóstico. A equipe deve compreender que os pacientes podem mudar as suas mentes e que a questão deveria ser revista a cada seis meses. A incapacidade de solucionar a questão pode precipitar uma crise em um paciente que não admitia ventilação artificial e foi intubado.
- As necessidades psicossociais devem ser abordadas ao longo da doença. Os pacientes que vivem com ELA enfrentam uma série de perdas e necessidades de mudança. O medo de abandono ou de morrer sozinho é comum. É importante proteger o paciente da perda da autoimagem e dos sentimentos de isolamento.
- Em cada fase da doença, todo esforço deve ser feito para encorajar os pacientes a viverem a vida o mais normalmente possível, assegurando que eles e suas famílias tenham acesso aos recursos globais que lhes permitam manter as funções emocionais e espirituais.

FISIOTERAPIA MOTORA

A fisioterapia através da cinesioterapia tem como função principal a manutenção da força motora e preservação do tônus muscular por meio de exercícios. Além disso, evitar a formação de retrações nos tendões e de fixações nas articulações, reeducar a postura, empregar órteses para auxiliar o paciente em atividades básicas e instrumentais da vida diária, manter a flexibilidade articular normal, a amplitude de movimento e diminuir a dor. Modificações no programa terapêutico deverão ser estabelecidas periodicamente, pois cada paciente possui uma característica particular. Atividades e/ou exercícios que desnecessariamente exijam uma atividade motora intensa, sobrecarregando os motoneurônios remanescentes, devem ser evitados. O neurônio motor é sensível à sobrecarga de trabalho, devendo ser evitado o esforço repetitivo e potencialmente gerador de fadiga.

A progressão da doença deve ser avaliada por medidas em diferentes escalas padronizadas, incluindo: para ELA (ALS Functional Rating Scale [ALSFRS-R], Norris ALS scale), para a qualidade de vida (Short Form-36 [SF-36]), para a função pulmonar (capacidade vital forçada [CVF]) e para a força muscular segmentar (Medical Research Council [MRC escala]).

O uso de estimulação elétrica é contraindicado nos casos de lesão do neurônio motor inferior, pois há risco de aumento de lesão das unidades motoras. O sintoma de fadiga denuncia morte de neurônios

motores e hiperexcitabilidade das unidades motoras remanescentes como medida compensatória.

As órteses e os equipamentos de assistência e suporte podem ser utilizados no gerenciamento da fraqueza, nas dificuldades relacionadas ao equilíbrio, nas dores e deformidades articulares. Para evitar a perda funcional mais rapidamente, tanto o paciente quanto o fisioterapeuta devem balancear delicadamente o nível de atividades entre os extremos do exercício inadequado e do excessivo. Dois fatores devem ser levados em consideração na implantação de atividades para pacientes com ELA: a prevenção da atrofia por desuso e a fadiga por utilização excessiva dos neurônios motores. Os objetivos de intervenção constituem sempre uma área difícil para os fisioterapeutas discutirem com os pacientes, pois ambos sabem que a doença é progressiva, apesar das intervenções e esforços para manterem a força e função pelo máximo de tempo possível.

FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA

Falta de ar ou outros sintomas respiratórios geralmente ocorrem mais tarde no curso da doença. Os sintomas de insuficiência respiratória incluem ortopneia, tosse e dor de cabeça matinal e fraqueza. Os pacientes desenvolvem dispneia aos esforços, com falta de ar durante os esforços maiores e, em seguida, com tarefas de menor esforço, como comer ou falar. Insuficiência respiratória e complicações pulmonares da paralisia bulbar (p. ex., pneumonia aspirativa) são as causas mais comuns de morte na ELA.

Broncopneumonia e pneumonia

Um estudo retrospectivo patológico em uma grande coorte de pacientes demonstraram que a broncopneumonia e a pneumonia foram as principais causas de morte (representam 10% das mortes, duas vezes mais frequente em bulbar do que em ELA espinal), seguidas de insuficiência cardíaca e embolia pulmonar (representando 6% de morte, exclusivamente encontradas em pacientes com início espinal, e está relacionada à deficiência dos membros inferiores). Um esforço tem que ser feito para se chegar a uma melhor compreensão das causas da deterioração dos pacientes com ELA. Uma atitude mais proativa no tratamento de infecções respiratórias pode ter um impacto significativo na sobrevida.

Dispneia

A hipoventilação crônica alveolar é um dos fatores limitantes mais importantes em pacientes com ELA. Como em outros pacientes com hipoventilação alveolar crônica secundária a outras doenças neuromusculares (NMD), a ventilação não invasiva (VNI) tem sido amplamente aceitável para pacientes com ELA, como a prestação de assistência ventilatória, proporcionando alívio dos sintomas e aumentando a expectativa de vida.

Embora a insuficiência respiratória (principal causa de mortalidade em pacientes com ELA) seja geralmente uma consequência direta da fraqueza muscular durante a fase final da doença, uma proporção de pacientes desenvolve cedo graves dificuldades respiratórias durante o sono, a chamada hipoventilação noturna. A hipoventilação produz hipoxia noturna (NH), que está se tornando cada vez mais reconhecida como um preditor de sobrevida, independentemente da fraqueza dos músculos respiratórios. Os pacientes que tinham adotado a ventilação não invasiva (VNI) mais cedo apresentaram maior sobrevida do que aqueles que a introduziram mais tardiamente.

Os pacientes que vivem mais podem ser tratados em casa. Quando necessário, o uso de ventilação mecânica domiciliar pode ser aplicado como a VNI, na maioria das vezes através de uma máscara, ou como ventilação invasiva por meio de uma traqueostomia. Geralmente, o uso da VNI é muito mais

prevalente do que a ventilação invasiva em pacientes com ELA/DNM. Há muitas razões para isso, e algumas são de que a VNI é mais simples e mais barata para a administração e os pacientes são ventilados inicialmente apenas durante o sono. Eventualmente, quando há necessidade de ultrapassar 16 a 20/24 horas, alguns centros consideram uma mudança de ventilação invasiva para a traqueostomia.

Uso de marca-passo diafragmático

O uso de marca-passo diafragmático se desenvolve através de um estudo em 11 centros (nove nos Estados Unidos e dois na França), para instalação de marca-passo diafragmático em pacientes com ELA, visando à manutenção da função diafragmática e melhora da sobrevida.

A insuficiência respiratória é a principal causa de mortalidade em pacientes com ELA/DNM. As terapias atuais na ELA não abordam a disfunção do diafragma. O sistema de marca-passo diafragmático (*diaphragm pacing system – DPS*) é uma técnica laparoscópica padronizada minimamente invasiva que está sendo utilizada mundialmente para manter e fornecer ventilação naturalmente com a função do diafragma ([Figura 73.3](#)). O objetivo do estudo foi analisar a segurança e eficácia do DPS na ELA. Foram incluídos inicialmente 20 pacientes, e, destes, 16 foram implantados. Posteriormente, em um estudo com 100 pacientes, 74 foram implantados. Nesse estudo, 70% eram homens, 60% usavam VNI, 34% eram gastrostomizados. A CVF era de 60% do predito, $\pm 12\%$, com uma taxa de declínio de 1,84% por mês (CVF > 45% na época da cirurgia) e a funcionalidade com o escore de $28 \pm 7,5$ da ALSFRS-R.

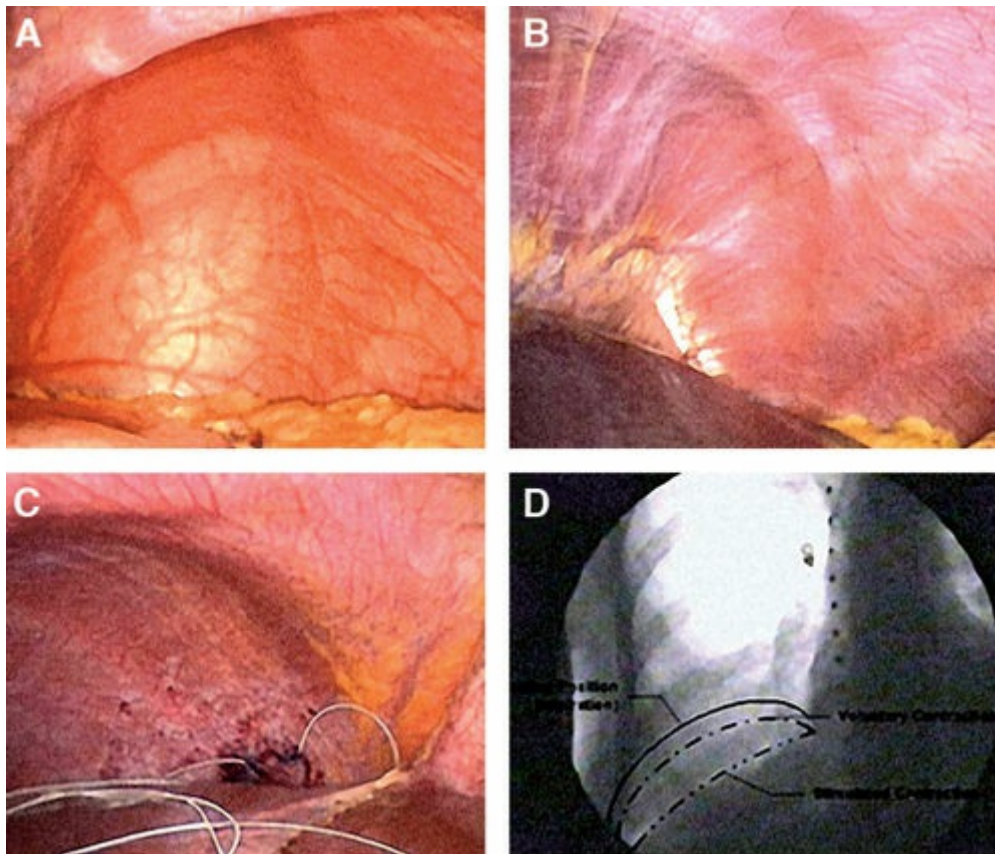


FIGURA 73.3 Implante de marca-passo em paciente com ELA. (A) Lesão medular C3 (NMI), diafragma posterior desnervado. (B) ELA (NMS) desnervação da banda radial. (C) Diafragma com marcapasso. (D) Aumento da contração do diafragma pela estimulação do marca-passo, comparada com a contração natural. A contração com a estimulação aumenta cerca de 1,5 cm, no hemidiafragma. (Ilustrações retiradas de apresentação do Dr. Raymond Onders em simpósio.)

Não houve mortalidade peroperatória acima de 20% em pacientes com CFV abaixo de 50% e pCO_2 acima de 30%. O total cumulativo de utilização de DPS é superior a 600 meses. Os implantes mais antigos têm mais de dois anos, sem intolerância pós-implante. Os pacientes com declínio da CVF mostraram melhora significativa ($p < 0,05$). A taxa média de melhora foi de $1,33 \pm 2,45\%$ por mês. Somente quatro pacientes tiveram insuficiência respiratória. A probabilidade de sobrevida gira em torno de $60,9 \pm 6,7$ meses.

Nos pacientes submetidos a implantação do marca-passo e gastrostomia ($n=18$), a sobrevida de 30 dias foi de 100% e a de um ano foi de 75%. A pontuação da funcionalidade com ALSFRS-R mostrou que o conjunto de sintomas da ELA progrediram, mas o subescore respiratório não diminuiu.

Antes do implante do marca-passo o subescore respiratório era de 32%, e na sequência o escore foi de 41%. Em comparação pareada de pré- e pós-tratamento, o escore respiratório aumentou $8 \pm 12\%$ do total da pontuação da ALSFRS-R ($p < 0,001$).

O DPS pode avaliar continuamente a atividade do diafragma, o que permitiu a identificação de instabilidade do controle respiratório e hipoventilação central.

Ao exame de fluoroscopia, o maior movimento do diafragma foi visualizado com a estimulação do DPS em pacientes com envolvimento predominante do neurônio motor superior.

O uso diário do DPS foi capaz de diminuir os níveis aumentados de $paCO_2$.

A conclusão desse estudo é que o marca-passo (DPS) pode ser implantado com segurança em

pacientes com ELA com um efeito positivo na função do diafragma, e que o marca-passo minimiza o impacto da VNI na disfunção do diafragma e tem um impacto positivo em pacientes com instabilidade do controle respiratório.

O uso de traqueostomia é indicado em situações especiais e discutido, devendo ser indicado cuidadosamente.

Fonoaudiologia

A ELA caracteriza-se por um envolvimento acentuado da musculatura bulbar, gerando disartria, disfonia e disfagia de forma incapacitante e progressiva, levando os pacientes, principalmente aqueles com paralisia bulbar progressiva, ao uso de comunicação alternativa com sintetizadores de voz e alimentação de sonda de gastrostomia, que normalmente é implantada via endoscopia.

Nutrição

A ELA caracteriza-se pelo perfil catabólico com atrofia progressiva e consumo do estoque de reservas energéticas, que constantemente devem ser repostas através de dietas hiperproteicas ou suplementos nutricionais. O aconselhamento de um nutricionista é de essencial importância para a vida do paciente, visando à manutenção do estoque de glicogênio muscular. As medidas nutricionais, no período adequado, são primordiais para prolongar a sobrevida e valorizar a qualidade de vida do paciente, logicamente associadas a um conjunto de medidas multidisciplinares. A perda de peso progressiva, com o paciente mantendo ainda capacidade vital pulmonar a níveis superiores a 40%, indica a utilização de gastrostomia endoscópica percutânea.

Dentre os sintomas da ELA, observa-se redução da capacidade vital, disfagia, perda ponderal e comprometimento do estado nutricional. Suportes nutricional e respiratório são as principais intervenções terapêuticas, com utilização de BiPAP (*bilevel positive airway pressure*) e gastrostomia endoscópica percutânea (GEP), técnica desenvolvida em 1980 como alternativa à gastrostomia cirúrgica. É sugerida em pacientes com alto risco cirúrgico, realizada ambulatorialmente, sob sedação, com baixa morbidade e ausência de complicações em mais de 95% dos casos ([Figura 73.4](#)).

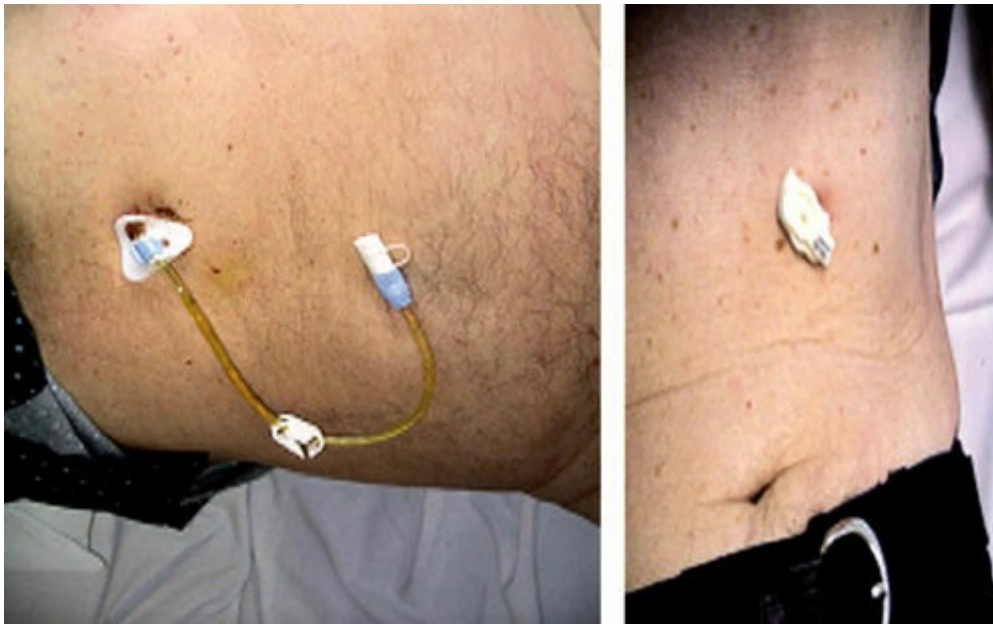


FIGURA 73.4 Pacientes com ELA em uso de GEP. (A) GEP com prolongador. (B) GEP com *botton*.

O objetivo do estudo foi descrever a evolução do estado nutricional após a realização de GEP e sua relação com a sobrevida.

Foram avaliados 111 pacientes no período de 2000 a 2007, que foram submetidos à GEP seguindo-se critérios modificados a partir dos propostos por Silani em 2000. A técnica utilizada foi o método de tração. Para a avaliação do estado nutricional utilizou-se o índice de massa corporal antes e após 30 dias da GEP, além da informação da manutenção de dieta oral. A capacidade vital forçada (CVF) foi medida no momento da indicação da GEP e considerou-se a utilização do BiPAP, segundo o trabalho de Kleopa e colaboradores (1999).

A média de idade foi de 58,3 anos, sendo 39 homens e 20 mulheres com ELA e 18 homens e 34 mulheres com paralisia bulbar progressiva (PBP). Antes da GEP, a maioria não apresentava alteração nutricional, enquanto 22,5% tinham sobrepeso e 26,12% estavam desnutridos. A manutenção da dieta oral ocorreu em 60,4% dos pacientes. A CVF no momento de realização da GEP variou entre 13 e 86%, com média 41%. Quanto ao BiPAP, 42,6% usavam regularmente, 31,7% irregularmente e 16,8% não usavam, mesmo com indicação. Após a GEP 49,5% estavam eutróficos, 20,7%, com sobrepeso e 29,7% desnutridos, sendo os pacientes com PBP os mais comprometidos. Observou-se alta prevalência de distúrbio nutricional e baixa aderência ao BiPAP. A mediana de sobrevida na ELA foi de 2.190 dias desde o início dos primeiros sintomas, e na PBP foi de 1.260 dias ($p = 0,009$, pelo Long Rank Test), com óbito, geralmente, relacionado a comprometimento respiratório. Três pacientes foram a óbito nos primeiros 30 dias após o início da GEP, todos com CVF variando de 47 a 54%. Embora a realização de GEP tenha ocorrido, em alguns casos, em vigência de CVF abaixo do recomendado, nesses pacientes a mortalidade foi baixa nos primeiros 30 dias.

Os autores concluíram que: 1) a mortalidade não parece estar relacionada ao procedimento da GEP; 2) a GEP pode ser utilizada mesmo em pacientes com comprometimento respiratório importante; 3) a GEP permite melhora no estado nutricional; 4) mesmo com suporte nutricional, os pacientes com PBP têm sobrevida menor, talvez relacionada à maior frequência de comprometimento respiratório e broncoaspiração.

CUIDADOS PALIATIVOS EM FASE AVANÇADA

Na fase terminal, o paciente necessita dos seguintes pilares de sustentação:

- Exercícios apropriados para a manutenção de força muscular, tônus e energia, evitando a fadiga.
- Utilização de dieta adequada para fornecer ganho nutricional e reverter o quadro de catabolismo promovido pela doença, que cursa com atrofia progressiva e somatória. Em pacientes com disfagia precoce, a colocação de gastrostomia pela via endoscópica percutânea tem contribuído para um ganho nutricional e de sobrevida significativo quando realizada com capacidade vital forçada de até 50% do predito.
- Utilização de elementos que adequem a postura e a vida do paciente, como colar cervical, cadeiras de rodas, talas palmares e plantares.
- Adaptação do lar com rampas e suportes para facilitar e economizar energia.
- Aplicação de comunicação alternativa, seja uma simples tábua com interação do cuidador através da escrita ou movimentação ocular, seja através de amplificadores de voz. A revolução tecnológica ampliou as opções de comunicação para pessoas com esclerose lateral amiotrófica, que não pode confiar no discurso natural e por escrito. As tecnologias assistivas são categorizadas como dispositivos de comunicação suplementar e alternativa (AAC). Os dispositivos que estão sendo desenvolvidos agora integram o processamento de linguagem natural e algoritmos de previsão para a palavra, a expressão e até mesmo unidades de nível de conversação enquanto tentamos aproximar as taxas de língua natural. O modo de produção tem visto avanços na tecnologia de voz para a armazenagem de voz digitalizada, bem como melhoria qualitativa da fala sintética. Finalmente, as unidades de microprocessadores estão disponíveis em formas e tamanhos que atendem às necessidades do usuário, a partir de programas para computadores portáteis feitos de ligas de magnésio para *softwares*, que podem ser descarregados da Internet e acessados em qualquer casa através do computador.
- Suporte ventilatório, iniciado através de exercícios para expansibilidade pulmonar, orientados por fisioterapeuta, visando preservar a musculatura, seguido da introdução de ventilação não invasiva com o BiPAP, estando a capacidade vital forçada respiratória em 50% do predito ou menor. Normalmente o início do uso se faz pelo período noturno em função da hipoventilação, progredindo para períodos somatórios. A instalação precoce deste tipo de assistência ventilatória aumenta a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Em um trabalho realizado com cuidadores de 100 pacientes no último mês de vida, Ganzini e colaboradores, em 2002, identificaram as principais queixas relatadas por eles, através de seus cuidadores, sendo a dificuldade de comunicação a mais frequente em 62% dos casos, seguida de dispneia em 56% dos casos. Insônia ocorreu em 42% dos casos e dor ou outro tipo de desconforto ocorreram em 48% dos casos.

O neurologista habilitado deve aplicar as medidas citadas e promover o tratamento da doença e dos sintomas relacionados à ELA, além de prevenir prováveis complicações durante o tratamento, como escaras e embolia pulmonar.

Pessoas com ELA diferem daquelas com outras doenças terminais por geralmente manter a capacidade de tomada de decisão à beira da morte. Os pacientes, ocasionalmente, podem optar por suas famílias na tomada de decisão no final da vida.

A religião e a espiritualidade ajudam o paciente a aceitar as condições impostas pela ELA e aumentam a sua capacidade de lidar com o processo de morte. Aqueles com maior espiritualidade são mais propensos a ter decisões antecipadas, menos propensos a sofrer do estômago, têm menos medo da morte e de morrer, são menos suscetíveis de participar de grupos de apoio e mais propensos a escolher uma morte natural, em vez de ventilação mecânica.

ABRELA (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA)

A ABRELA é uma associação que tem por missão oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes com ELA, por meio de orientação, informação e assistência social aos pacientes e familiares, e divulgação de informações sobre o diagnóstico e tratamento desta doença para a sociedade e os profissionais de saúde. As informações sobre a doença também são divulgadas por material escrito (livretos, resumos de simpósios internacionais sobre ELA) e pelos portais Tudo Sobre ELA (www.tudosobreela.com.br) e AbrELA (www.abrela.org.br).

São realizadas reuniões bimestrais para orientar pacientes, familiares, cuidadores e profissionais de saúde. Os pacientes são informados sobre seus direitos: INSS, obtenção de medicamentos gratuitos, obtenção de respirador (BiPAP), isenção de tarifas e outros.

Por fim, é uma organização da sociedade civil sem fins lucrativos, portanto sobrevive de doações de empresas, pessoas físicas e parcerias de eventos para a captação de recursos realizados pelo grupo de voluntários da Associação. A equipe de atendimento da ABRELA é formada por assistentes sociais, sendo uma gerente executiva e duas que realizam o atendimento direto ao paciente e à família.

A ABRELA capta recursos para empréstimo e doação ao paciente e aos familiares. Além disso, recursos podem ser destinados ao atendimento médico, multiprofissional, havendo também atendimento jurídico e social gratuito.

REFERÊNCIAS

Armon, C. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. In: Shaw PJ, Strong MJ, eds. *Motor neuron disease 2003 (Blue Book)*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2003:167–205.

Bensimon, G, Lacomblez, L, Meininger, V, the ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 1994; 330:585–591.

Borasio, GD. Meditation and ALS. In: Mitsumoto H, Munsat T, eds. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Comprehensive Guide to Management*. New York: Demos Medical Publishing; 2001:271–276.

Bourke, SC, Tomlinson, M, Williams, TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet Neurology*. 2006; 5:140–147.

Bowser, R, Ryberg, H, Wilson, M, Darko, S, Lacomis, D. Protein biomarkers for ALS disease progression. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008; 9(1):11.

Bozeat, S, Gregory, CA, Ralph, MAL, Hodges, JR. Which neuropsychiatry and behavioral features distinguish frontal and temporal dementia from Alzheimer's Disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68:178–186.

Bradley, W. New aspects of the cyanobacteria/BMAA hypothesis and future directions. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008; 9(1):40.

Brettschneider, J, Mogel, H, Lehmensiek, V, Ahlert, T, Süssmuth, S, Ludolph, AC, Tumani, H. Proteome analysis of cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurochemical Research*. 2008; 33(11):2358–2363.

Bruyn, RPM, Koelman, JHTM, Troost, D, Jong, JMBV. Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis) arising from longstanding primary lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58:742–744.

Charcot, J-M, Joffroy, A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere. *Physiol Norm Pathol*. 1869; 2:628–649.

Charcot, J-M, Joffroy, A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere. *Physiol Norm Pathol*. 1869; 3:744–757.

Charcot, JM, Joffroy, A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere. *Physiol Norm Pathol*. 1869; 1:354–367.

Chen, A, Montes, J, Mitsumoto, H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2008; 19(3):545–557.

Chieia MAT. Esclerose Lateral Amiotrófica: Considerações a respeito dos critérios diagnósticos. Tese de Mestrado em Neurociências, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, 2008.

Chiò, A, Traynor, BJ, Swinger, R, Mitchell, D, Hardiman, O, Mora, G, Beghi, E, Logroscino, G. Amyotrophic lateral sclerosis and soccer: a different epidemiological approach strengthen the previous findings. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008; 269(1–2):187–188. [author reply 188-9].

Cudkowicz, ME, Shefner, JM, Elizabeth, S, Grasso, D, Yu, Hong, Zhang, H, Shui, A, Schoenfeld, D, Brown, RH, Wieland, S, Barber, JR. Arimoclomol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve*. 2008; 38(1):837–844.

Deng, HX, Siddique, T. Transgenic mouse models and human neurodegenerative disorders. *Arch Neurol*. 2000; 57:1695–1702.

Eisen, A, Swash, M. Clinical neurophysiology of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112:2190–2201.

Eisen, AA, Historical aspects of motor neuron diseases Eisen, AA, Shaw, PJ, eds. Handbook of Clinical Neurology. Motor Neuron Disorders and Related Diseases; 82. Elsevier, New York, 2007.:1–12.

El escorial world federation of neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on motor neuron diseases/amyotrophic lateral sclerosis of the world federation of neurology research group on neuromuscular diseases and the el escorial “clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994; 124(suppl):96–107. [jul].

Fried-Oken, M, Fox, L, Rau, M, Tullman, J, Baker, G, Lou, J. Purposes of AAC device use for persons with ALS as reported by caregivers. *Augmentative and Alternative Communication*. 2006; 20(3):209–221.

Garcia, LN, Silva, AV, Júnior, HC, Fávero, FM, Fontes, SV, Monero, MT, Oliveira, ASB. Relação entre degeneração do trato corticoespinal através de ressonância magnética e escala funcional (ALSFRS) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2007; 65(3-b):869–874.

Gordon, PH, Mitsumoto, H, Syntomatic therapy and palliative aspects of clinical care Eisen, AA, Shaw,

PJ, eds. Motor Neuron Disorders and Related Diseases. Handbook of Clinical Neurology; vol. 82. Elsevier, New York, 2007.:389–424. [(3rd series)].

Grossman, M, Wood, EM, Moore, P, et al. TDP-43 pathologic lesions and clinical phenotype in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions. *Arch Neurol*. 2007; 64(10):1449–1454.

Gurney, ME, Cutting, FB, Zhai, P, et al. Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1996; 39:147–157.

Haverkamp, LJ, Appel, V, Appel, SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*. 1995; 118:707–719.

Heath, PR, Shaw, PJ. Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle Nerve*. 2002; 26:438–458.

Hirayama, K, Tsubaki, T, Toyokura, Y, et al. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity. *Neurology*. 1963; 13:373–380.

Horner, RD, Kamins, KG, Feussner, JR, Grambow, SC, Hoff-Lindquist, J, Harati, Y, Mitsumoto, H, Pascuzzi, R, Spencer, PS, Tim, R, Howard, D, Smith, TC, Ryan, MAK, Coffman, CJ, Kasarskis, EJ. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology*. 2003; 61(6):742–749.

Hu, MTM, Ellis, CM, Al-chalabri, AA, et al. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65:950–995.

Lai, C., Lin, X, Chandran, J, Shim, H., Yang, W-J, Cai, H. The G59S mutation in P150Glued causes dysfunction of dynactin in mice. *J. Neurosci*. 2007; 27:13982–13990.

Lambert, EH, Mulder, DW. Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1957; 32:441.

Lange, DJ, Weimer, LH, Trojaborg, W, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: slow but not benign. *Arch Neurol*. 2006; 63(12):1778–1781. [Dec].

Leirvik, A, Liverod, M, Holmoy, T. Quality of life of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006; 126(19):2520–2522.

Lomen-Hoerth, C, Thomas, A, Miller, B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 59:1077–1079.

Majoor-Krakauer, D, Willems, PJ, Hofman, A. Genetic epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Genet*. 2003; 63:83–101.

Mamede, C, Reinhard, D, Andrew, E, John, DE, Kimura, J, Ruyji, K, Mills, K, Mitsumoto, H, Nodera, H, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of als. *Clinical Neuroph*. 2008; 497–503.

Martin, LJ. Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis is apoptosis possible contribution of a programmed cell death mechanism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58:459–471.

- Meininger, V, Shefner, J, Cudkowicz, M. Lithium therapy in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2008; 9(2):122.
- Mills, KR, Nithi, KA, Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle nerve* 1997; 20:1137–1141
- Mills, KR. The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2003; 126:2558–2566.
- Mitsumoto, H. Diagnosis and progression of als. *Neurology*. 1997; 48:s2–s8.
- Munsat, TL, Skerry, L, Korf, B, Pober, B, Schapira, Y, Gascon, GG, Al-rajeh, SM, Dubowitz, V, Davies, K, Brzustowicz, LM, Penchaszadeh, GK, Gilliam, TC. Phenotypic heterogeneity of spinal muscular atrophy mapping to chromosome 5q11.2-13.3(sma-5q). *Neurology*. 1990; 40:1831. [Dec].
- Murphy, PL, Albert, SM, Weber, C, Del Bene, ML, Rowland, LP. Impact of spirituality and religiousness on outcomes in patients with ALS. *Neurology*. 2000; 55:1581–1584.
- Nagai, M, et al. Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nat. Neurosci*. 2007; 10:615–622.
- Nishimura, AL, Mitne-Neto, M, Silva, HC, Oliveira, JR, Vainzof, M, Zatz, M. A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease variant at 20q13. *J Med Genet*. 2004; 41:315–320.
- Onders, R, Katirji, B, Elmo, M, Katzberg, H, Katz, J, et al. Results of prospective pilot and multi-center pivotal trials of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis: maintaining diaphragm function and improving survival. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008; 9(Suppl. 1):54.
- Perrin, C, Unterborn, JN, D'Ambrosio, C, Hill, NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular disease and their management. *Muscle Nerve*. 2004; 29:5–27.
- Piazza, O, Siren, AL, Ehrenreich, H. *Current Medical Research and Opinion*. 2004; 20(4):505–508.
- Pringle, CE, Hudson, AJ, Munoz, DG, Kiernan, JA, Brown, WF, Ebers, C. Primary lateral sclerosis: clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain*. 1992; 115:495–520.
- Radunovic, A, Mitsumoto, H, Leigh, PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology*. 2007; 6(10):913–925.
- Ravits, J, Laurie, P, Kim, Y. Distribution of TDP-43 and ubiquitinated intracytoplasmic inclusions in the neuropathologic gradient of neurodegeneration in SALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008; 9(Suppl. 1):15.
- Rosemberg, PA, Amin, S, Leitner, M. Glutamate uptake disguises neurotoxic potency of glutamate against in cerebral cortex in dissociated cell culture. *J Neuroscience*. 1992; 12:56.
- Rudnik-Schoneborn, S, Forkert, R, Hahnen, E, Wirth, B, Zerres, K. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: further delineation on the basis of SMN gene deletion

findings. *Neuropediatrics*. 1996; 27:8–15.

Schiffman, NI, Schiffman, MG. The legacy of Lou Gehrig's disease: notable people with ALS. In: Belsh JM, Schiffman PL, eds. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: diagnostic and management for the clinician*. Armonk, NY: Futura; 1996:219–256.

Sobue, G, et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain*. 1989; 112:209–232.

Sperfeld, AD, et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: kennedy disease. *Arch. Neurol*. 2002; 59:1921–1926.

Stanich, P, Pereira, AML, Chiappetta, ALML, Nunes, M, Oliveira, ASB, Gabbai, AA. Suplementação nutricional em pacientes com doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2004; 19(2):70–77.

Strong, MJ. The syndromes of frontotemporal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008; 9(6):323–338.

Sutedja, NA, Veldink, JH, Fischer, K, Kromhout, H, Wokke, JHJ, Huisman, MHB, Heederik, DJJ, Van den Berg, LH. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology*. 2007; 69(15):1508–1514.

Suzuki, M, McHugh, J, Tork, C, Shelley, S, Hayes, A, Bellantuono, I, Aebischer, P, Svendsen, CN. Direct muscle delivery of GDNF with human mesenchymal stem cells improves motor neuron survival and function in a rat model of familial ALS. *Molecular Therapy*. 2008; 16:2002–2010.

Suzuki, M, Svendsen, CN. Combining growth factor and stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Trends Neurosci*. 2008; 31:192–198.

Swash, M, Desai, J. Motor Neuron Disease: classification and nomenclature. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron Disorders*. 2000; 1:105–112.

Taioli E. Journal reference: *Brain* (vol 128, p 472). The European Journal of Public Health Advance Access Published Online on April 12, 2007. doi:10.1093/eurpub/ckm035.

Takada, H, Oyama, Y, Kon, S. Artificial ventilatory management in long-term hospitalized patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis at a Japanese Hospital for chronic neuromuscular disorders. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2007; 8(1):85.

Takuma, H, Kwak, S, Yoshizawa, T, Kanazawa, I. Reduction of GluR2 AMPA increases calcium influx through receptors. *Ann Neurol*. 1999; 46:806–815.

Traynor, BJ, Codd, MB, Corr, B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airline House diagnostic criteria: a population-based study. *Arch Neurol*. 2000; 57:1171–1176.

Traynor, BJ, Codd, MB, Corr, B, Forde, C, Frost, E, Hardiman, O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes a population-based study. *Arch Neurol*. 2000; 57:109–113.

Van den Berg, L. Oral presentation during 18th International Symposium on ALS/MND. Unproven cell-based treatments for ALS/MND: lessons from Beijing. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2007; 8(1):32.

Van den Berg-Vos, RM, Van den Berg, LH, Visser, J, Franssen, H, Wokke, JHJ. The spectrum of lower motor neuron diseases. *J Neurol*. 2003; 250:1279–1292.

Vianna, G. Em torno de dois casos de Esclerose Lateral Amyotrófica (moléstia de Charcot). *Clínica Neurológica – lições*, 1. ed., Porto Alegre: Livraria Globo; 1925:219–236.

Visser, J, Van Den Berg-vos, RM, Franssen, H, Van Den Berg, LH, Vogels, OJ, Wokke, JHJ, et al. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2002; 58:1593–1596.

Wijesekera, L, Talman, P, Mathers, S, Willey, E, Galtrey, C, Ellis, C, Shaw, C, AL-Chalabi, A, Leigh, N. Natural history and prognosis of the flail arm and flail leg syndromes. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008; 9(Suppl. 1):6.

Xie, S, Sims, P. Probing dynein and kinesin stepping with mechanical manipulation in a living cell. *Chemphyschem*. 2009; 10:1511–1516.

Zanoteli, E, Peres, ABA, Oliveira, ASB, Gabbai, AA. Biologia molecular nas doenças do neurônio motor. *Neurociências*, 2004, 12 (1): 24-29). (Cunha, MCB; Labronici, RHDD et al. Spinal muscular atrophy type Intermediaryary) and III (Kugelberg Welander): Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 1996; 54(3):402–406.

Zetterberg, H, Jacobsson, J, Rosengren, L, Blennow, K, Andersen, PM. Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in amyotrophic lateral sclerosis: impact of SOD1 genotype. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007; 14(12):1329–1333.

Zhang, F, Strom, A-L., Fukada, K, Lee, S., Hayward, L, Zhu, H. Interaction between familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-linked sod1 mutants and the dynein complex. *J Biol Chem*. 2007; 282:16691–16699.

Ziemann, U, Winter, M, Reimers, CD, Reimers, K, Tergau, F, Paulus, W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis.evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997; 49:1292–1298.

Síndromes Miastênicas Congênitas

Paulo José Lorenzoni e Rosana Herminia Scola

As síndromes miastênicas congênitas (SMC) são doenças genéticas heterogêneas em que a margem de segurança da transmissão neuromuscular está comprometida por tipos diferentes de mecanismos.

As manifestações clínicas dependem do tipo de SMC que o paciente apresenta, e alguns apresentam manifestações clínicas típicas desde o nascimento ou período neonatal, enquanto outros permanecem sem receber diagnóstico até a adolescência ou a vida adulta, principalmente quando os sintomas são leves.

As SMC podem ser classificadas pelo local onde ocorre o defeito primário da transmissão neuromuscular nos seguintes subtipos: pré-sináptica, sináptica e pós-sináptica.

O defeito pré-sináptico é a forma mais rara de apresentação das SMC, ocorrendo em torno de 7 a 8% dos casos; o defeito sináptico é a segunda forma mais frequente, sendo responsável por cerca de 14 a 15% dos casos; e os restantes 75 a 80% dos casos são causados pelo defeito pós-sináptico, que é a forma mais frequente de apresentação das SMC ([Tabelas 74.1](#) e [74.2](#)).

Tabela 74.1

Classificação das síndromes miastênicas congênitas com base no local do defeito da junção neuromuscular e na identificação do defeito genético

Tipo de SMC	Gene responsável
1. Pré-sináptica	
- Com episódios de apneia	CHAT
2. Sináptica	
- Deficiência de acetilcolinesterase na placa motora	COLQ
- Agrina	AGRN
- Cadeia B2 da laminina	LAMB2
3. Pós-sináptica	
3.1. Deficiência do AChR sem alteração da cinética do canal	CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE
3.2. Defeito do AChR com alteração da cinética do canal	
- Síndrome do canal lento	CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE
- Síndrome do canal rápido	CHRNA, CHRND, CHRNE
3.3. Defeitos no complexo do AChR	
- Deficiência de rapsina	RAPSN
- Deficiência de Dok-7	DOK7
- Deficiência de Musk	MUSK
3.4. Canal de cálcio voltagem-dependente	SCN4A
3.5. Outras	
- Síndrome de Escobar	CHRNA
- Deficiência de plectina	PLEC1

SMC: Síndrome miastênica congênita; AChR: receptor de acetilcolina.

Tabela 74.2

Frequência das síndromes miastênicas congênitas com base em séries de casos publicados na literatura internacional

Tipo de SMC	Beeson <i>et al.</i>	Hantai <i>et al.</i>	Kinali <i>et al.</i>	Beeson <i>et al.</i> *	Beeson <i>et al.</i> **	Engel <i>et al.</i>	Mihaylova <i>et al.</i>
	---	França	UK	UK	UK	EUA	Brasil
	2005	2005	2008	2008	2010	2010	2010
1. Pré-sináptica	5,2%	0	3,1%	2,6%	2,6%	8,0%	0
- Com episódios de apnéia	21	-	1	5	8	16	-
- Com falta de vesículas de acetilcolina	1	-	-	-	-	1	-
- Similar à síndrome miastênica de Lambert-Eaton	1	-	-	-	-	2	-
- Outros defeitos	4	-	-	-	-	2	-
2. Sináptica	9,8%	10,9%	21,9%	5,3%	5%	15%	4,3%
- Deficiência de acetilcolinesterase na placa motora	52	6	7	10	15	43	1
- Outros defeitos (agrina, cadeia B2 da laminina)	-	-	-	-	-	-	-
3. Pós-sináptica	85%	89,1 %	75%	92,1%	92,4%	78%	95,7%
3.1. Deficiência do AChR sem alteração da cinética do canal	266	35	5	86	114	108	16
3.2 Defeito do AChR com alteração da cinética do canal	76	3	2	18	40	52	2
- Síndrome do canal lento	-	-	2	18	25	-	2
- Síndrome do canal rápido	-	-	-	-	15	-	-
3.3 Defeitos no complexo do AChR							
- Deficiência de rapsina	91	9	10	46	60	43	-
- Deficiência de Dok-7	NP	NP	7	24	62	25	4
- Deficiência de Musk	1	1	-	-	-	-	-
3.4 Canal de cálcio voltagem-dependente	1	-	-	-	-	1	-
3.5 Outras (Escobar, plectina)	1	-	-	-	-	2	-
Total	526	55	32	189	299	295	23

* famílias acometidas;

** comunicação pessoal (aula, XII ICND, 2010, Nápoles, Itália);

*** múltiplos centros na Inglaterra, França, Alemanha e EUA; UK: Reino Unido; EUA: Estados Unidos da América; NP: não pesquisado.

No Brasil poucos casos de SMC foram acrescentados à literatura, mas o defeito pós-sináptico também é a forma mais comum de apresentação (Tabela 74.2).

A associação dessa classificação com as alterações genéticas, encontradas até o momento, vem sendo utilizada para facilitar a identificação dos pacientes (Tabela 74.2). No entanto, embora vários genes tenham sido associados às SMC, em 30 a 40% dos pacientes os defeitos genéticos ainda não foram identificados.

SMC POR DEFEITO PRÉ-SINÁPTICO

A falha pré-sináptica da transmissão neuromuscular é a forma mais rara das SMC, cuja causa provavelmente pode ser atribuída a defeitos na ressíntese de acetilcolina (ACh), na vesícula pré-sináptica de ACh ou no canal de cálcio voltagem-dependente.

O mecanismo eletrofisiológico responsável pela disfunção pré-sináptica parece ser diferente dependendo do subtipo da SMC, mas provavelmente está relacionado a um distúrbio na formação do potencial de ação em todos os subtipos, o que também confirma a heterogeneidade nas síndromes pré-

sinápticas.

Desde a primeira descrição da doença, poucos casos foram descritos na literatura, mas entre as SMC pré-sinápticas, quatro formas de apresentação são conhecidas: (1) com episódios de apneia; (2) com falta de vesículas sinápticas; (3) similar à síndrome miastênica de Lambert-Eaton ou “Lambert-Eaton *like*”; e (4) outros defeitos pré-sinápticos.

O diagnóstico destas formas de SMC pode ser confirmado pelo conjunto: manifestação clínica, estudo eletrofisiológico, estudo morfológico da fenda sináptica e estudo molecular.

SMC COM EPISÓDIOS DE APNEIA

Causada por deficiência da enzima acetilcolina transferase (ChAT), é a forma mais frequente de SMC pré-sináptica.

A principal manifestação clínica dos pacientes com essa forma de SMC pré-sináptica envolve episódios súbitos de dificuldade respiratória e fraqueza bulbar causando apneia. Os episódios de dificuldade respiratória ou apneia podem ocorrer desde o nascimento (forma neonatal) ou mais tardiamente (formas infantil e juvenil). As crises de dificuldade respiratória ou apneia podem ser desencadeadas por febre, infecções ou estresse.

Na forma associada com mutação no gene *CHAT*, estudos com microeletrodos *in vitro* demonstram amplitude normal dos potenciais miniatura de placa motora (PMPM) que irão formar o potencial de placa motora (PPM), que diminuem anormalmente após estimulação a 10 Hz por cinco minutos. Isso sugere que na deficiência da enzima ChAT ocorre uma alteração na ressíntese de ACh a partir da colina e acetil-CoA, levando à falha na transmissão neuromuscular por diminuição da liberação de ACh.

O estímulo nervoso repetitivo em baixa frequência (2-3 Hz) mostra resposta decremental maior que 10% somente em músculos clinicamente afetados, taxa semelhante à que ocorre nas demais SMC. No entanto, os pacientes com essa SMC podem apresentar estímulo repetitivo em baixa frequência dentro dos limites da normalidade; e, nesses casos, os pacientes devem ser submetidos à estimulação repetitiva a 10 Hz durante cinco minutos antes da estimulação de baixa frequência com a finalidade de facilitar o aparecimento da resposta decremental. Em alguns desses pacientes, também pode ser observada uma discreta resposta incremental ao estímulo nervoso repetitivo.

Dentre as formas pré-sinápticas, apenas a SMC com episódios de apneia foi totalmente caracterizada pelo estudo molecular, sendo causada por mutações no gene *CHAT*; as outras permanecem por serem definidas em termos genéticos.

Os inibidores da colinesterase são a medicação de escolha por reduzirem os sintomas e as crises de apneia (uso profilático). A dose inicial de piridostigmina, por via oral, para crianças menores é de 7 mg/kg/dia divididas em 5 a 6 doses ao dia (+ 1m/kg a cada 4/4 horas), e a medicação pode ser lentamente reduzida se nenhum episódio adicional de apneia ocorrer. O uso de neostigmina (0,5 mg/kg), por via intramuscular, pode ser indicado nas crises de apneia de lactentes e crianças. Os ataques de apneia podem ocorrer repentinamente em bebês e crianças, então os pais devem estar equipados com material para auxílio respiratório e monitores para apneia.

SMC COM FALTA DE VESÍCULAS DE ACETILCOLINA

Hipotonia, fraqueza, ptose palpebral e oftalmoparesia, bem como, em alguns casos, a presença de sintomas relacionados ao sistema nervoso central, podem ser a manifestação clínica apresentada por esses pacientes, mas foram encontrados poucos pacientes com esse subtipo de SMC pré-sináptica.

Embora a fisiopatologia da SMC com falta de vesículas sinápticas ainda não tenha sido totalmente

elucidada, possivelmente devido à raridade dos casos ([Tabela 74-1](#)), o estudo morfológico da junção neuromuscular por microscopia eletrônica mostrou diminuição da quantidade de vesículas sinápticas de ACh e a avaliação microfisiológica revelou acentuada diminuição da liberação do *quanta* de ACh de forma espontânea ou induzida por estimulação do nervo.

O uso de inibidores da colinesterase também mostra melhora, embora algumas vezes parcial, das manifestações clínicas.

SMC SIMILAR à SÍNDROME MIASTÊNICA DE LAMBERT-EATON

Embora muito rara, pois somente três casos foram descritos, um caso dessa forma de SMC já foi encontrado no Brasil.

Hipotonia, fraqueza, ptose palpebral e oftalmoparesia, bem como, em alguns casos, a presença de sintomas relacionados ao sistema nervoso central, podem ser a manifestação clínica apresentada por esses pacientes.

A fisiopatologia da SMC similar à síndrome miastênica de Lambert-Eaton ainda não foi totalmente elucidada, possivelmente devido à raridade dos casos ([Tabela 74.1](#)).

Em uma das pacientes com SMC similar à síndrome miastênica de Lambert-Eaton, o estudo microfisiológico *in vitro* mostrou PMPM com amplitude normal, mas o *quanta* de ACh contido no PPM ao estímulo a 1 Hz foi menor que 10% do normal, com aumento para 300% após estímulo a 40 Hz, taxa semelhante à encontrada na alteração do canal de cálcio que ocorre na síndrome miastênica de Lambert-Eaton. No entanto, o estudo molecular de uma das pacientes não encontrou mutações no gene do canal de cálcio.

O estudo da condução nervosa motora pode ser normal em todas as formas pré-sinápticas de SMC, porém na SMC similar à síndrome miastênica de Lambert-Eaton encontramos um potencial de ação muscular composto (PAMC) de baixa amplitude ao repouso com importante incremento ao esforço voluntário ou após o estímulo repetitivo de alta frequência, sendo um achado típico deste subtipo de defeito pré-sináptico.

O uso de inibidores da colinesterase e de 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) também mostra melhora, embora algumas vezes parcial, das manifestações clínicas.

SMC POR DEFEITO SINÁPTICO

A SMC por deficiência de acetilcolinesterase (AChE) na placa motora é a forma mais frequente de SMC sináptica. No entanto, recentemente foram descritos raros pacientes com alteração na agrina e na cadeia B2 da laminina causando SMC do tipo sináptica.

DEFICIÊNCIA DE ACETILCOLINESTERASE NA PLACA MOTORA

Inicia-se na infância, com fraqueza, hipotrofia muscular, resposta pupilar lenta ao estímulo luminoso e falta de resposta ou piora ao uso de inibidores da AChE. A presença de deformidades esqueléticas (lordose, escoliose), ptose palpebral, oftalmoparesia, disfagia, fraqueza em membros e dificuldade respiratória ocorrem na evolução da doença.

A AChE é a enzima responsável pela rápida hidrólise da ACh após a liberação nas sinapses colinérgicas. Dessa forma, a AChE limita o número de colisões entre ACh e seu receptor (AChR), determinando a duração da resposta sináptica. A deficiência da AChE da placa motora é causada por mutações recessivas no gene *COLQ* que levam a um defeito na subunidade da cauda colagênica da enzima AChE que bloqueia sua ligação na lâmina basal. O resultado da deficiência da AChE é a

exposição prolongada do AChR ao estímulo da ACh, mantendo o AChR estimulado repetidas vezes, causando essa forma de SMC.

A SMC causada por deficiência de AChE na placa motora pode ser confirmada no estudo eletrofisiológico pelo potencial de ação muscular composto (PAMC) repetitivo, com resposta decremental ao estímulo nervoso repetitivo; e pelo estudo molecular mostrando mutações no gene da COLQ; mas deformidades esqueléticas (escoliose), resposta pupilar lenta ao estímulo luminoso e efeito deletério após a administração de inibidores da AChE (miopatia de placa motora) são considerados pontos de partida para o diagnóstico.

Nenhuma medicação mostrou benefício nesse subtipo de SMC. Alguns pacientes obtiveram melhora parcial com o uso de sulfato de efedrina; no entanto, seu modo de ação não é totalmente compreendido em seres humanos; embora *in vitro*, foi demonstrado que essa medicação aumenta a liberação do *quanta* de ACh e reduz o tempo de abertura do AChR. A dose inicial de sulfato de efedrina, por via oral, para crianças é de 1 mg/kg/dia dividida em três doses ao dia, sendo lentamente aumentada até 3 mg/kg/dia dividida em três doses ao dia (+ 1mg/kg/dose). A dose para adultos é de 25 a 50 mg duas a três vezes ao dia. O aumento da medicação deve ser feito com precaução devido aos possíveis efeitos adversos, como hipertensão, ansiedade, insônia e palpitação.

Os inibidores da colinesterase devem ser evitados, pois, além de não melhorarem a transmissão neuromuscular, podem aumentar as secreções respiratórias (inibem a enzima butirilcolinesterase, que é a responsável por compensar parcialmente a deficiência de AChE na placa motora) e contribuir para aumentar a miopatia de placa motora (efeito tóxico do cálcio na placa motora), piorando essa forma de SMC.

AGRINA

A manifestação clínica é semelhante à encontrada nas SMC pós-sinápticas, com ptose palpebral, oftalmoparesia e fraqueza proximal de membros; no entanto, apenas raros casos foram descritos.

A agrina participa da formação da junção neuromuscular, agregação e expressão do AChR, sendo possivelmente a sua deficiência responsável por perturbar a manutenção da junção neuromuscular.

A presença dessa rara forma de SMC pode ser suspeitada pela manifestação clínica e resposta decremental ao estudo eletrofisiológico; no entanto, o estudo morfológico da biópsia muscular e a pesquisa de mutações do gene *AGRN* são necessários para confirmar o diagnóstico.

CADEIA B2 DA LAMININA

Ocorre SMC grave associada à alteração ocular e renal congênitas; no entanto, essa apresentação de SMC foi descrita apenas recentemente.

A diminuição do *quanta* do PPM e da frequência do PMPM foram encontradas nessa forma de SMC, sendo então a fisiopatologia possivelmente relacionada à alteração na formação da junção neuromuscular.

Essa forma de SMC sináptica pode ser suspeitada pela presença de malformação ocular e renal associada à resposta decremental ao estudo eletrofisiológico; no entanto, o estudo morfológico da biópsia muscular e a pesquisa de mutações do gene *LAMB2* são necessários para confirmar o diagnóstico.

Como poucos casos foram descritos, o tratamento das SMC associadas a defeitos da agrina e da cadeia B2 da laminina não estão bem estabelecidos, mas os inibidores da colinesterase e a 3,4-DAP não são efetivos ou pioram esse subtipo de SMC, e alguns pacientes mostraram melhora inicial somente com o uso de sulfato de efedrina (2 mg/kg/dia) por via oral.

SMC POR DEFEITO PÓS-SINÁPTICO

Variações nos achados clínicos e eletrofisiológicos de casos individuais de SMC pós-sinápticos sugerem uma heterogeneidade no que diz respeito às mutações e às propriedades do AChR resultante dessas alterações. Já foram identificadas mutações em alguns dos genes que codificam as subunidades α , β , δ e ϵ do AChR, e também no complexo de estruturas que interferem na agregação e expressão do AChR (rapsina, MuSK, Dok-7) ([Tabela 74.1](#)).

DEFICIÊNCIA DO ACHR SEM ALTERAÇÃO DA CINÉTICA DO CANAL

A SMC por deficiência do receptor de acetilcolina (AChR) pode ter início na infância, adolescência ou maturidade. Quando existe familiar acometido, o padrão de herança é autossômico recessivo. As manifestações clínicas dependem da idade de início, sendo os principais: hipotonia, atraso do desenvolvimento motor, ptose palpebral, oftalmoparesia, fraqueza que pode piorar aos esforços, deformidades esqueléticas (artrogripose, lordose, escoliose), hipotrofia muscular, disfagia e dificuldade respiratória. Os pacientes com essa forma de SMC são comumente diagnosticados inicialmente como portadores de miastenia grave.

A fisiopatologia está relacionada à redução da expressão do AChR (reduz a densidade do receptor na membrana pós-sináptica). As mutações que reduzem a expressão do AChR ocorrem predominantemente na subunidade ϵ (épsilon), pois a persistência da subunidade γ (gama) do AChR fetal pode compensar parcialmente a ausência ou baixa expressão da subunidade ϵ nesses pacientes; no entanto, isso não ocorre nos pacientes com mutações das subunidades α , β ou δ do AChR, resultando em SMC de maior gravidade quando na presença de mutações dessas subunidades.

O diagnóstico dessas SMC pode ser sugerido por manifestação clínica, histórico familiar (autossômica recessiva), padrão de resposta ao uso de inibidores da acetilcolinesterase e falta de resposta ao uso de imunossupressores. O diagnóstico é confirmado através de testes eletrofisiológicos com padrão decremental ao estímulo nervoso repetitivo e da análise molecular pela identificação do defeito genético específico das subunidades do AChR.

Com relação aos defeitos genéticos mais frequentes dessa forma de SMC no Brasil, até o momento as mutações mais frequentes encontradas foram as do gene *CHRNE*, que codificam as subunidades ϵ do AChR, e; por isso, nós sugerimos o estudo desse gene na investigação inicial de pacientes brasileiros. É interessante notar que as principais mutações nesse gene (c.70insG, p.R286M e c.1293insG) são as mesmas encontradas comumente em Portugal e Espanha, o que sugere que talvez as alterações moleculares das SMC encontradas no Brasil tenham uma ancestralidade relacionada com esses países, semelhantemente ao que ocorre com outras doenças, como por exemplo as ataxias espinocerebelares.

A maioria dos pacientes tem uma resposta favorável, mas incompleta, aos inibidores da colinesterase. O inibidor da colinesterase mais utilizado é a piridostigmina, sendo a dose semelhante às utilizadas no tratamento da miastenia grave (autoimune). A utilização de 3-4 DAP também pode mostrar melhora em até um terço dos casos. Alguns pacientes respondem bem à associação de piridostigmina e 3-4 DAP.

DEFEITO DO ACHR COM ALTERAÇÃO DA CINÉTICA DO CANAL

Essa forma de SMC é caracterizada por duas síndromes específicas: a síndrome do canal lento e a síndrome do canal rápido.

A síndrome do canal lento apresenta-se em qualquer fase da vida, infância, adolescência ou maturidade. Diferentemente do que ocorre nas demais SMC, o padrão de herança é autossômico dominante. Os músculos tipicamente afetados, podendo ocorrer de forma assimétrica, são os cervicais e distais dos membros, sendo os dos membros superiores os mais envolvidos, fadigando facilmente após exercício. Nos pacientes com maior tempo de evolução podem ocorrer atrofia muscular, ptose palpebral, oftalmoparesia e piora da fraqueza muscular (miopatia de placa motora).

A síndrome do canal rápido apresenta-se no período neonatal ou na infância. O padrão de herança é autossômico recessivo. As manifestações clínicas principais são ptose palpebral, oftalmoparesia, disfagia e fraqueza.

A fisiopatologia dessas síndromes está relacionada à alteração do funcionamento do AChR, que tem dificuldade para fechar (síndrome do canal lento) ou permanecer aberto (síndrome do canal rápido) após ser estimulado pela ACh. A base dos mecanismos fisiológicos inclui mutações que alteram a afinidade da ACh pelo receptor, modificam o tempo de abertura e fechamento do AChR, ou fazem uma combinação desses fatores. A alteração do funcionamento ocorre porque as mutações do AChR geralmente têm lugar na porção da subunidade α e ϵ do AChR, que são responsáveis pela afinidade do sítio de ligação da ACh com o receptor; ou nas subunidades α , β , δ ou ϵ do AChR, que controlam a abertura e o fechamento do canal iônico. A persistência do AChR aberto por período prolongado na SMC de canal lento facilita a entrada do íon cálcio na fibra muscular, sendo seu aumento deletério para a fibra muscular por causar o aparecimento de uma miopatia na região da placa motora (miopatia de placa motora) com a evolução da doença.

O diagnóstico da síndrome do canal lento pode ser sugerido por manifestação clínica, histórico familiar (pois é a única com herança autossômica dominante) e piora progressiva com o uso de inibidores da acetilcolinesterase (miopatia de placa motora). O achado típico no estudo da condução nervosa motora é um PAMC repetitivo, com duas ou mais ondas, sendo cada uma de menor amplitude e maior decremento do que as da onda anterior. Após uma breve contração voluntária ou uma estimulação nervosa, o PAMC repetitivo desaparece. A maior frequência do “padrão miopático” na eletromiografia de agulha desses pacientes, possivelmente, é secundária à miopatia da placa motora. Estudos microfisiológicos mostram o fechamento lento do AChR. As mutações do AChR podem ocorrer nos genes *CHRNA*, *CHRNA*, *CHRNA*, *CHRNA*, sendo as mais frequentes as seguintes mutações: α G153S, α N217K, ϵ L221F, β V266M, ϵ L269F, ϵ T264P e α V249F.

Na síndrome do canal rápido, a suspeita depende de manifestação clínica e histórico familiar, apresentando padrão decremental ao estímulo repetitivo, que pode melhorar com o esforço ou estímulo nervoso tetânico. O diagnóstico de síndrome do canal rápido depende de estudos microfisiológicos que mostrem o fechamento rápido do AChR, pois as características clínicas, eletrofisiológicas ou morfológicas não são suficientes para confirmar o diagnóstico dessa forma de SMC. As mutações do AChR podem ocorrer nos genes *CHRNA*, *CHRNA*, *CHRNA*.

O tratamento da síndrome do canal lento utiliza medicações que tentam diminuir o tempo de abertura do canal iônico (AChR) de acordo com a concentração da medicação. As medicações utilizadas nesses pacientes são o sulfato de quinidina (adultos: quinidina 600 mg/dia, por via oral, divididos em 3 doses; crianças: 15 a 60 mg/kg/dia divididos em 4 a 5 doses) e a fluoxetina (adultos: 60 a 80 mg/dia, por via oral, em dose única; crianças: não existe definição da dose). Os inibidores da colinesterase devem ser evitados, pois podem contribuir para aumentar a miopatia da placa motora (efeito tóxico causado pela entrada do cálcio que se acumula em excesso na fibra muscular), piorando essa forma de SMC.

O tratamento da síndrome do canal rápido é realizado com os inibidores da colinesterase, sendo a piridostigmina utilizada em doses semelhantes às aplicadas no tratamento da miastenia grave (autoimune), 3-4 DAP (dose recomendada: 1 mg/kg/dia, por via oral, dividido em 3 a 4 doses), ou pela

associação de ambos.

DEFEITOS NO COMPLEXO DO AChR

Variações nos achados clínicos e eletrofisiológicos de casos individuais de SMC pós-sinápticos relacionadas ao complexo de estruturas que interferem na agregação e expressão do AChR (rapsina, MuSK, Dok-7) sugerem uma heterogeneidade no que diz respeito às mutações e às propriedades do AChR resultante dessas alterações.

Assim, as principais manifestações clínicas dessas SMC são:

- Rapsina: semelhantemente ao que ocorre nos pacientes com mutação do AChR sem alteração da cinética do canal, porém é mais associada a início no período neonatal e artrogripose.
- MuSK (*muscle-specific tyrosine kinase*): semelhantemente ao que ocorre nos pacientes com mutação do AChR sem alteração da cinética do canal.
- Dok-7: semelhantemente ao que ocorre nos pacientes com mutação do AChR sem alteração da cinética do canal, porém a fraqueza de músculos proximais é mais pronunciada, sendo também chamada de “síndrome miastênica de cinturas”.

A fisiopatologia dessas SMC está relacionada com a redução da expressão do AChR secundária à alteração de estruturas como rapsina, MuSK e Dok-7. A agrina (fator de crescimento) é liberada no nervo terminal e ativa a MuSK na membrana pós-sináptica através do receptor da proteína 4 relacionada com a lipoproteína de baixa intensidade (LRP4). A LRP4 leva à agregação dos AChRs através de uma interação com a rapsina (liga o AChR ao citoesqueleto por ligação com o beta-distroglicano e a utrofina). A ativação da MuSK é reforçada pela proteína citoplasmática Dok-7. Portanto, essas proteínas são críticas no desenvolvimento da placa motora e agregação do AChR, e alterações em uma das proteínas desse complexo podem determinar placas motoras pequenas, com desenvolvimento pobre, desorganização da membrana pós-sináptica e redução do *quanta*, ou, em última análise, causando a simplificação da placa motora. Com a exceção do LRP4, mutações em cada um desses componentes estão relacionadas à SMC, porém as formas mais reconhecidas estão relacionadas a mutações dos genes DOK-7 e RAPSN.

Embora o diagnóstico também seja sugerido por manifestação clínica, histórico familiar, estudos eletrofisiológicos e padrão de resposta ao uso de inibidores da acetilcolinesterase, como essas SMC podem ser difíceis de diferenciar das causadas por mutação do AChR, a análise molecular para identificar o defeito genético específico (*RAPSIN*, *MUSK*, *DOK7*) é importante para o diagnóstico definitivo desses pacientes.

As formas mais frequentes no Brasil estão relacionadas às mutações do gene *DOK7*, sendo as mutações c.1124_1127dupTGCC e p.S45L as encontradas até o momento. Essas mutações também foram encontradas em pacientes de Portugal, o que, conforme discutido anteriormente, sugere uma ancestralidade comum. É interessante notar que, embora sejam muito frequentes em outros países europeus, como a Alemanha, pacientes com SMC devido a mutações do gene *RAPSIN* ainda não foram descritos no Brasil, o que sugere, no momento, uma baixa frequência dessa forma de SMC no Brasil, fato semelhante ao que ocorre em países como Portugal e Espanha.

Nas SMC relacionadas a rapsina, Dok-7 ou MuSK, o tratamento pode ser realizado com os inibidores da colinesterase, sendo a piridostigmina utilizada em doses semelhantes às utilizadas no tratamento da miastenia grave (autoimune), ou, de acordo com a resposta, associar a 3-4 DAP. O sulfato de efedrina, por via oral, pode ser utilizado no tratamento da SMC por deficiência da Dok-7.

CANAL DE SÓDIO VOLTAGEM-DEPENDENTE

Trata-se de SMC rara, difícil de diferenciar das demais SMC pós-sinápticas, cuja fisiopatologia está relacionada com a alteração do canal de sódio voltagem-dependente, sendo especificamente de auxílio à pesquisa de mutações do gene *SCN4A*.

O tratamento pode ser feito com acetazolamida (dose: 500 mg/dia, por via oral, divididos em duas doses) associada a inibidores da colinesterase.

OUTRAS

Outras raras formas de SMC pós-sinápticas descritas são:

- Síndrome de Escobar: a associação de SMC com artrogripose múltipla, *pterygium* e dificuldade respiratória auxilia o diagnóstico da síndrome de Escobar, e a pesquisa de mutações do gene *CHRNG* pode confirmar o diagnóstico.
- Deficiência de plectina: a associação de SMC com distrofia muscular congênita e *epidermolysis bullosa simplex* sugere o diagnóstico da forma com deficiência da plectina, o qual pode ser confirmado pela pesquisa de mutações no gene *PLEC1*.

Como somente raros casos foram descritos, os mecanismos fisiopatológicos ainda persistem por serem totalmente elucidados. Contudo, na síndrome de Escobar foi encontrada uma alteração na subunidade gama do AChR fetal, enquanto na deficiência de plectina ocorre uma alteração na fibra muscular.

A 3-4 DAP pode mostrar algum benefício na SMC associada à deficiência de plectina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diferenciação eletrofisiológica, morfológica e molecular das diversas formas de SMC permitiu uma compreensão melhor da manifestação clínica e da fisiopatologia da doença nesses pacientes. Embora mais estudos sejam necessários, as formas AChR sem alteração da cinética (mutações do gene *CHRNE*) e do complexo do AChR (mutações do gene *DOK7*) são as mais frequentes no Brasil até o momento, com mutações semelhantes às encontradas em Portugal.

REFERÊNCIAS

Aldunate, R, Casar, JC, Brandan, E, et al. Structural and functional organization of synaptic acetylcholinesterase. *Brain Res Rev.* 2004; 47:96–104.

Beeson, D, Hantai, D, Lochmuller, H, et al. 126th International Workshop: Congenital Myasthenic Syndromes, 24–26 September 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders.* 2005; 15:498–512.

Beeson, D, Webster, R, Cossins, J, et al, Congenital myasthenic syndromes and the formation of the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132:99–103

Bestue-Cardiel, M, Cabezon-Alvarez, AS, Capablo-Liesa, JL, et al. Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency responsive to ephedrine. *Neurology.* 2005; 65:144–146.

Chara, U, Lochmüller, H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics.* 2008; 5:542–547.

Donger, C, Krejci, E, Serradell, AP, et al. Mutation in the human acetylcholinesterase-associated

collagen gene, COLQ, is responsible for congenital myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency (type Ic). *Am J Hum Genet.* 1998; 63:967–975.

Engel, AG, Lambert, EH, Gomez, MR. A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release. *Ann Neurol.* 1977; 1:315–330.

Engel, AG, Lambert, EH, Mulder, DM, et al. A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine-induced ion channel. *Ann Neurol.* 1982; 11:553–569.

Engel, AG, Ohno, K, Minole, M, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by mutations in acetylcholine receptor genes. *Neurology.* 1997; 48(S5):S28–S35.

Engel, AG, Ohno, K, Sine, SM. Congenital myasthenic syndromes: progress over the past decade. *Muscle Nerve.* 2003; 27:4–25.

Engel, AG, Ohno, K, Sine, SM. Congenital Myasthenic Syndromes: recent advances. *Arch Neurol.* 1999; 56:163–167.

Engel, AG, Shen, XM, Selcen, D, et al. What have we learned from the congenital myasthenic syndromes. *J Mol Neurosci.* 2010; 40(1–2):143–153.

Engel, AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics.* 2007; 4:252–257.

Harper, CM, Engel, AG. Quinidine sulfate therapy for the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol.* 1998; 43:480–484.

Harper, CM, Fukudome, T, Engel, AG. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology.* 2003; 60:1710–1713.

Huze, C, Bauche, S, Richard, P, et al. Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *Am J Hum Genet.* 2009; 85:155–167.

Kinali, M, Beeson, D, Pitt, MC, et al. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol.* 2008; 201–202:6–12.

Lashley, D, Palace, J, Jayawant, S, et al. Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *Neurology.* 2010; 11:1517–1523.

Lorenzoni, PJ, Kay, CSK, Arruda, WO, et al. Neurophysiological study in slow-channel congenital myasthenic syndrome: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64:318–321.

Lorenzoni, PJ, Scola, RH, Kay, CSK, et al. Electrophysiological study in synaptic congenital myasthenic syndrome: End-plate acetylcholinesterase deficiency. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67:502–504.

Maselli, RA, Chen, D, Mo, D, et al. Choline acetyltransferase mutations in myasthenic syndrome due to deficient acetylcholine resynthesis. *Muscle Nerve.* 2003; 27:180–187.

Maselli, RA, Ng, JJ, Anderson, JA, et al. Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic

congenital myasthenic syndrome. *J Med Genet*. 2009; 46:203–208.

Mihaylova, V, Muller, JS, Vilchez, JJ, et al. Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain*. 2008; 131:747–759.

Mihaylova, V, Scola, RH, Gervini, B, et al. Molecular characterisation of congenital myasthenic syndromes in Southern Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:973–977.

Milone, M, Scola, RH, Engel, A. Genetic analysis of congenital Lambert-Eaton syndrome. *Neuromuscular Dis*. 2007; 17:821.

Milone, M, Shen, XM, Selcen, D, et al. Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology*. 2009; 73:228–235.

Nogajski, JH, Kiernan, MC, Ouvrier, RA, et al. Congenital myasthenic syndromes. *Clin Neurosci*. 2009; 16:1–11.

Ohno, K, Tsujino, A, Brengman, JM, et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *PNAS*. 2001; 98:2017–2022.

Schara, U, Christen, HJ, Durmus, H, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14:326–333.

Scola, RH, Werneck, LC, Iwamoto, FM, et al. Acquired slow-channel syndrome. *Muscle Nerve*. 2000; 23:1582–1585.

Spillane, J, Beeson, DJ, Kullmann, DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:850–857.

Miastenia Grave Adquirida e Síndromes Miastênicas Autoimunes

Elza Dias-Tosta, Henrique Leonel Lenzi e Rubens Morato Fernandez

A primeira pergunta que se faz quando se está diante de uma apresentação de miastenia grave (MG) é: trata-se de uma única doença ou de uma síndrome?

É possível considerá-la uma síndrome pelas características maiores de fraqueza/fatigabilidade/flutuação, queixas básicas encontradas nos pacientes com miastenia grave. E, ainda, pelas múltiplas causas passíveis de serem responsabilizadas pelo quadro clínico, como patologias autoimunes, hereditárias e paraneoplásicas. Reconhecem-se assim as miastenias adquiridas autoimunes, miastenias congênitas e as já classicamente reconhecidas como síndromes miastênicas de Eaton-Lambert.

Em cada item citado anteriormente há desdobramentos, como na etiologia autoimune que alberga a MG devida a autoanticorpo contra o receptor de acetilcolina (R-Ach), autoanticorpo contra a tirosinaquinase específica do músculo (MuSK) e outros alvos proteicos ainda maldefinidos. A síndrome miastênica de Eaton-Lambert decorre de anticorpos contra canais de cálcio dependentes de voltagem e será considerada autoimune com ou sem neoplasia associada.

Há, ainda, a possibilidade de caracterizar as síndromes pela topografia da alteração encontrada: pré-sináptica, sináptica e pós-sináptica. Esta forma de conceituação é correta para diferenciar as miastenias adquiridas autoimunes que são claramente pré-sinápticas quando reconhecidas como Eaton-Lambert e pós-sinápticas como as demais. A miastenia grave neonatal é autoimune, pós-sináptica e sua duração se dá de acordo com o metabolismo das imunoglobulinas, já que ocorre por transferência passiva de anticorpos maternos, que serão substituídos pelas imunoglobulinas próprias com o amadurecimento da criança.

As miastenias congênitas hereditárias podem ser devidas a defeitos em pelo menos 12 sítios, que, alterados, determinarão o quadro miastênico pré-sináptico, sináptico ou pós-sináptico. Da mesma forma, deve-se ainda fazer referência, neste capítulo, a outras síndromes originadas na transmissão neuromuscular, que são determinadas por drogas medicamentosas, que podem induzir autoimunidade, sendo os melhores exemplos a d-penicilamina e a cloroquina. Na mesma linha de raciocínio colocam-se as substâncias que atuam por toxicidade, como no botulismo, venenos neurotóxicos de cobras e carrapatos, substâncias utilizadas como agrotóxicos, como organofosforados e carbamatos e, por fim, o excesso de medicamentos anticolinesterásicos.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

Inicialmente é necessário entender a anatomia e fisiologia da junção neuromuscular, que é definida como sinapse química, que transmite o potencial de ação dos ramos nervosos terminais para as fibras

musculares (Figura 75.1). A anatomia da junção neuromuscular apresenta: (a) uma região pré-sináptica composta pela terminação nervosa não mielinizada, de forma achatada, localizada dentro de uma depressão na superfície do sarcolema, com grande quantidade de mitocôndrias e vesículas sinápticas que contêm, em seu interior, moléculas de acetilcolina; (b) espaço sináptico onde se encontra a acetilcolinesterase; (c) uma região pós-sináptica na qual são observadas endentações na fibra muscular (fenda sináptica primária), que é altamente pregueada (fenda sináptica secundária), onde são encontrados os receptores de acetilcolina e o maior número de mitocôndrias.

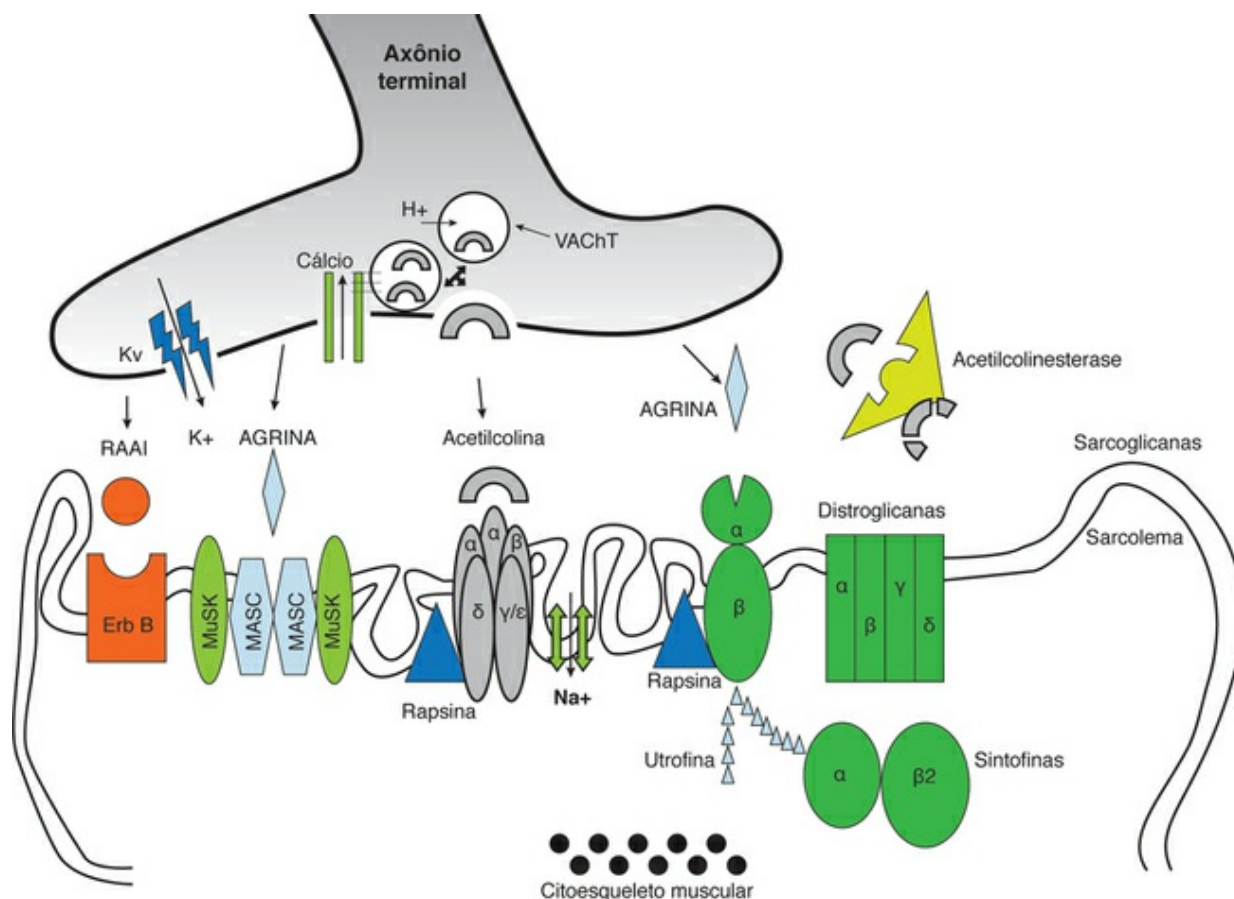


FIGURA 75.1 Gráfico representativo da placa motora mostrando sítios importantes na transmissão neuromuscular que podem ser acometidos na miastenia grave. (Cortesia do Dr. Fabio Duarte).

O estímulo de um nervo motor gera um potencial de ação, que se propaga até a terminação nervosa, determinando a abertura dos canais de cálcio, dependentes de voltagem, para a entrada de cálcio na terminação pré-sináptica. Após a fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana pré-sináptica, o influxo de cálcio leva à liberação das moléculas de acetilcolina dentro da fenda sináptica nas regiões chamadas de zonas ativas, onde há uma concentração maior dessas vesículas. Essas moléculas se ligam, então, aos seus receptores nicotínicos de acetilcolina (uma glicoproteína ionotrópica) dispostos na membrana pós-sináptica, que incluem cinco subunidades (2 alfa, beta, delta e gama/épsilon). A ligação da molécula de acetilcolina com a unidade alfa inicia a abertura do canal de acetilcolina, permitindo assim a passagem de cátions, gerando um potencial de placa motora. Estudos mostram que, em repouso, há liberação de um *quanta* de acetilcolina a intervalos irregulares, produzindo potenciais espontâneos de muito menor amplitude do que os potenciais de placa motora, que são chamados potenciais de placa terminal em miniatura. Esses potenciais de placa motora

(terminal) resultam da somatória de múltiplos potenciais em miniatura. (A expressão placa motora descreve a membrana pós-sináptica do músculo estriado com sua terminação nervosa motora.) Se esse potencial alcançar o limiar de disparo, que é o limiar de ativação dos canais de sódio, dependentes de voltagem, será propagado um potencial de ação muscular na placa terminal motora até os túbulos transversos, dando início ao acoplamento excitação–contração da contração muscular. Após o fechamento desse receptor, a acetilcolina é liberada e hidrolisada em colina e acetato pela acetilcolinesterase, presente na membrana da placa motora. A colina é então reabsorvida pela terminação pré-sináptica, onde, pela ação da acetilcolintransferase, conduz à ressíntese de acetilcolina, que será acondicionada em vesículas por um transportador vesicular específico de acetilcolina, ficando armazenada nesta terminação e disponibilizada para nova liberação.

MIASTENIA GRAVE ADQUIRIDA AUTOIMUNE

Incidência, prevalência e gravidade

A prevalência estimada da miastenia grave é, segundo os trabalhos recentes, de 5 a 10 por 100.000 habitantes. Apesar de rara, o seu reconhecimento tem importância pela sua gravidade, já que é responsável por 0,26% de internação em unidades de terapia intensiva e 15,6% de óbitos nessas unidades. A remissão total, espontânea ou induzida pelo tratamento ocorre em 1 de cada 10 casos. A incidência é maior em pacientes jovens do sexo feminino, entre 20 e 40 anos, quando se associa à *hiperplasia tímica*, ocorrendo outro pico de incidência em torno dos 40 anos, em associação com a presença de *timoma* e predominantemente no sexo masculino. Em pacientes acima de 60 anos encontra-se, com frequência, a *atrofia tímica*. Existem evidências que sugerem aumento na prevalência da MG, e a explicação pode estar relacionada: (a) ao aumento do conhecimento da doença, ocasionando maior número de diagnósticos; (b) ao aumento da incidência em população mais idosa, que está em constante crescimento; (c) à melhoria das condições de tratamento dentro e fora das unidades de tratamento intensivo.

Genética, imunologia e patologia tímica

A *susceptibilidade genética* é definida pela associação com HLA-A1, B8, DR3, nas mulheres jovens, fenótipo caucasiano, com anticorpos anti R-Ach e cujo timo demonstra hiperplasia no estudo histopatológico. Em pacientes mais idosos, a associação é com B7, DR2 e em geral existe apenas atrofia tímica. A caracterização de miastenia autoimune, como descrita por Dias-Tosta, em meninas gêmeas diagnosticadas pelo quadro clínico e com positividade para anticorpos anti-R-Ach aos 2 anos de idade, é forte evidência de susceptibilidade genética. A ocorrência da mesma síndrome autoimune e de comorbidades autoimunes, como vitiligo e endocrinopatias, no paciente e em outros membros da família com mesmo HLA, reforçam essa teoria.

Descrita em 2001, a miastenia grave, com anticorpos anti-MuSK, tem diferente susceptibilidade genética e não tem correlação definida com hiperplasia tímica.

A síndrome miastênica autoimune de Eaton-Lambert está associada à presença de autoanticorpo contra canal de cálcio ligado à voltagem, do tipo P/Q e frequentemente se associa a tumores de pequenas células no pulmão, responsável por iniciar a doença autoimune.

Os timomas estão representados por miastenia grave com anticorpos anti-R-Ach, além de outros anticorpos contra proteínas do músculo estriado, como titina e rianodina. Esses últimos anticorpos são demonstrados também em pacientes com miastenia sem timoma, que iniciam a doença mais tardiamente e estariam relacionados à gravidade do quadro clínico.

Com base nesses dados, pode-se diagnosticar em cerca de 85% dos casos as síndromes miastênicas adquiridas autoimunes com anticorpos anti-RACH. Dos 15% restantes, a metade é positiva para anticorpo anti-MuSK, sendo esta proporção divergente em diferentes publicações, dependendo da sua origem geográfica. Os demais, mesmo comportando-se clinicamente como autoimune, não têm anticorpos detectáveis pelos métodos atuais e são considerados soronegativos. Muito raramente é descrita a presença dos dois tipos de anticorpos no mesmo paciente.

Quadro clínico

A apresentação clínica é variável conforme o sítio inicial de acometimento, sendo mais comum a queixa de queda de pálpebra, com ou sem paralisias oculares, cuja manifestação será diplopia horizontal ou vertical. O paciente pode relatar visão dupla, visão borrada ou simplesmente informar dificuldade visual, sendo necessário um questionamento mais aprofundado para se caracterizar esta queixa. Em outras localizações no segmento craniano os sintomas são: dificuldade de mastigar, chegando a tentar auxiliar o fechamento da mandíbula com as mãos; engasgos frequentes; retificação do sorriso e dificuldade de fala. Raramente a queixa inicial é a queda da cabeça como sintoma isolado.

Outra topografia de apresentação é a dificuldade na realização de esforços com os membros superiores, prejudicando as atividades da vida diária como abrir torneiras, carregar pesos antes suportáveis, levar alimentos à boca e até dificuldade na higiene pessoal, como lavar o rosto e pentear os cabelos. Há referências de dificuldade de passar da posição deitada para sentada, em levantar-se de uma poltrona, em subir e descer escadas e quedas imotivadas. Muito raro é abrir o quadro clínico com dificuldade respiratória isoladamente.

Apesar destas diversas formas de apresentação é quase sempre possível caracterizar uma queixa de piora dos sintomas com o correr do dia ou com o uso da musculatura acometida. É comum a flutuação dos sintomas, seja no decorrer do dia, seja surgindo após exercícios inusitados, associados a eventos febris, emocionais e, na mulher, associados à menstruação ou sem causa aparente. É possível encontrar na história pregressa episódios que simplesmente surgiram e desapareceram, sem que o indivíduo procurasse atenção médica.

Esta fraqueza com fadigabilidade e flutuação são as grandes características da miastenia grave. Na miastenia neonatal observa-se dificuldade na sucção, no choro, na respiração e hipotonia logo nos primeiros dias de vida. O pronto reconhecimento e atendimento com sonda nasogástrica e uso de anticolinesterásicos definitivamente salvam a vida da criança, que se recupera, quando os anticorpos maternos são substituídos pelos seus próprios.

Exame neurológico: Os sinais principais da miastenia grave são a ptose assimétrica, diplopia em qualquer direção, disartro-disfonia, fraqueza dos músculos faciais com a não oclusão dos olhos e o sorriso retificado pela fraqueza dos músculos responsáveis por estas ações ([Figura 75.2](#)). A fadigabilidade é demonstrável pela manutenção do olhar vertical para cima, levando à queda da pálpebra ou surgimento de visão dupla, que pode ser demonstrada também pela manutenção do olhar lateral e surgimento da diplopia horizontal. Este teste deve ser feito por pelo menos dois minutos, para se considerar negativo. A disfonia aparece ou se acentua ao contar em voz alta até 50 e a disfagia ao tomar um copo de água. A pesquisa dos sinais tem que ser dirigida mais em relação à fadiga do que à fraqueza de grupamentos neuromusculares específicos, diferentemente do exame que se faz em neuropatias ou miopatias. Os testes devem ter o objetivo de demonstrar incapacidade de manter posturas fixas, como os membros superiores a 90 graus e os membros inferiores a 30, de manter a cabeça em flexão a 30 graus quando deitado e incapacidade de se levantar da posição deitada para sentada sem ajuda dos braços. Excelente medida de fadigabilidade é colhida pela avaliação da função respiratória, medindo a capacidade vital. Pode-se ter uma medida da fraqueza das mãos com auxílio

de dinamômetro.



FIGURA 75.2 Fâscies miastênica. **A**, Ptose palpebral. **B**, Sorriso retificado.

Em sendo as queixas principais a fraqueza com fatigabilidade desproporcional aos esforços e a flutuação dos sintomas, que pioram com o decorrer do dia e melhoram com o repouso, é importante empregar técnicas de demonstrar objetivamente esses sintomas. Quando a apresentação clínica se faz por crise de insuficiência respiratória aguda, a associação de oftalmoplegia ou paralisia flácida, com preservação de reflexos, pode sugerir o diagnóstico de crise miastênica. Outras vezes inicia-se por disfagia ou disfonia, que determinam a classificação de miastenia predominantemente bulbar. Nestes casos medidas repetidas da função respiratória podem predizer a crise miastênica.

O quadro clínico da miastenia com anticorpos anti-MuSK é diferente, sendo a localização preferencial da fraqueza predominantemente bulbar, em flexores do pescoço, podendo ter atrofia precoce de músculos faciais e língua. A atrofia que determina a miopatia miastênica pode ocorrer tardiamente em outras formas de MG, e, em congênita, pode ser até generalizada ([Figura 75.3](#)).



FIGURA 75.3 Atrofia em pacientes miastênicos. **A**, Língua trissulcada. **B**, Língua atrófica determinando prejuízo da deglutição e fonação. **C**, Atrofia generalizada em paciente com miastenia grave congênita.

Em apenas 10% dos casos foi descrita hiperplasia tímica em MG com anticorpos anti-MuSK, diferentemente, portanto, da associada ao anticorpo anti-RACH, na qual é descrita em 65% a hiperplasia e em 15% timomas.

Existem raros casos relatados de anisocoria e pseudo-oftalmoplegia internuclear na apresentação do quadro clínico e, como são exceções, é preciso um extenso exercício diagnóstico para diferenciar de outras patologias do sistema nervoso central. O mesmo ocorre quando existem queixas relativas ao sistema nervoso autônomo, como disfunção erétil e alteração de sudorese, que são descritas como parte da síndrome miastênica de Eaton- Lambert.

Comorbidades: Durante a avaliação clínica é mister procurar evidenciar não só sinais e sintomas de miastenia, mas também de outras doenças autoimunes que são frequentemente descritas como associações, como disfunção tireoidiana, diabetes, doenças do colágeno e vitiligo.

Classificação: Um grupo de especialistas da Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), com base na forma de apresentação e na gravidade do quadro, classificou as várias formas de miastenia em:

I Ocular pura, que pode ter leve acometimento facial

II Generalizada leve, podendo ser subdividida em: IIa e IIb

III Generalizada moderada: IIIa e IIIb

IV Generalizada severa: IVa e IVb

V Generalizada com insuficiência respiratória, requerendo intubação, com ou sem ventilação mecânica.

Essa divisão dos grupos de II, III e IV em subgrupos “a” se refere ao acometimento predominantemente axial e/ou apendicular, e “b” a orofaríngeo e respiratório. O uso de sonda nasogástrica classifica em IVb.

Diagnóstico diferencial

Dependerá da localização dos sinais encontrados e da forma de apresentação da doença aguda, subaguda ou crônica. Registram-se entre os principais diagnósticos diferenciais, a afastar: as doenças do neurônio motor, miopatias hereditárias ou inflamatórias e neuropatias periféricas, como síndrome de Guillain-Barré. Desde que foram descritos quadros chamados de pseudo-oftalmoplegia internuclear em miastênicos, tornou-se obrigatória a diferenciação de miastenia das oftalmoplegias devidas a lesões de tronco ou de nervos cranianos isolados, como nas encefalites, tumores e aneurismas.

A oftalmopatia tireoidiana em geral é associada à exoftalmia e é bilateral, sendo sua apresentação unilateral uma exceção, quando então entra no diagnóstico diferencial.

Nas miopatias inflamatórias, além da fraqueza, há mialgia e artralgia, que se acompanham de sintomas e sinais de doenças sistêmicas como febre, alteração de pele, renal ou oftalmológica. Na suspeição, investigam-se as provas de atividade inflamatória, através de dosagens de enzimas musculares, que se apresentam aumentadas e são positivas. Se não firmado o diagnóstico, faz-se biópsia muscular, que é a melhor indicação para confirmar polimiosite e outras miosites de origem autoimune ou não.

Outras miopatias distróficas e as mitocondriais também necessitam, ocasionalmente, de biópsia muscular para a sua diferenciação. A miopatia mitocondrial tem, frequentemente, oftalmoplegia extrínseca crônica e progressiva, é bilateral e pode ter queixas de fadiga e alguma flutuação dos sintomas, necessitando, portanto, de investigação laboratorial, com biópsia muscular e análise de mutação genética. A ocorrência das duas patologias já foi registrada num mesmo paciente. Dentre as miopatias convém lembrar, quando houver insuficiência respiratória, a deficiência de maltase ácida e a rabdomiólise aguda. Outras miopatias como as distrofias miotônicas e as miopatias metabólicas com hipoparatiroidismo e hipofosfatemia também devem entrar no diagnóstico diferencial. Na forma oculofaríngea de distrofia muscular existe, além do forte componente de hereditariedade, uma atrofia importante dos músculos orofaciais e cintura, não havendo evidência de fadiga e nunca de flutuação.

A síndrome de Guillain-Barré (G-B) e outras polineuropatias agudas, predominantemente motoras,

diferenciam-se pela ausência ou diminuição de reflexos profundos, com dissociação proteinocitológica, no exame de líquido cefalorraquidiano na síndrome de G-B. Ao quadro clínico, que com frequência se acompanha de alteração sensitiva, acrescenta-se o exame neurofisiológico e do líquido cefalorraquidiano, para melhor diferenciação.

Todas as doenças de acometimento motor puro são importantes nesta diferenciação, ainda que, ocasionalmente, o paciente refira alguma queixa sensitiva como dor. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) difere pelo início assimétrico nos músculos apendiculares, pela ausência de ptose ou diplopia, pela atrofia precoce e progressão invariável. Na maioria, há associação de síndrome piramidal e fasciculações. Nas formas de neuronopatia de início bulbar torna-se mais difícil a diferenciação puramente clínica e é obrigatória a realização de exames neurofisiológicos e testes imunológicos, antes de confirmar o diagnóstico.

Se a oftalmoplegia se apresentar com alteração pupilar entra ainda no diagnóstico diferencial o botulismo e a síndrome miastênica de Eaton-Lambert. Outras doenças da transmissão neuromuscular são as intoxicações exógenas com organofosforado e botulismo, que devem ser diagnosticadas com dados epidemiológicos. Finalmente, não deixar de afastar intoxicações exógenas com drogas recreativas em pacientes, que são admitidos com insuficiência respiratória.

Exames complementares

É necessário demonstrar não só que se trata de síndrome miastênica, mas também, o tipo de miastenia grave que o paciente está iniciando. A suspeita clínica, diante do quadro de fraqueza com fadiga e flutuação, sugere a realização de testes complementares para firmar o diagnóstico, cujos resultados têm que ser convincentes, excluindo o efeito placebo:

1. *Teste do gelo.* Coloca-se compressa de gelo sobre a pálpebra comprometida, espera-se 1 a 2 minutos e, em casos positivos, ocorre melhora da ptose.
2. *Farmacológicos com anticolinesterásicos* (prostigmina ou cloridrato de edrofônio). Para testar a sensibilidade, inicia-se com 0,5 mg, repetindo-se a dose após 10 min e, depois de 20 min, se não houver resposta inequívoca, mais 1 mg, com o total de 2 mg. Em ambientes de emergência, faz-se o teste com prostigmina venosa. Efeitos colaterais graves como distúrbios circulatórios, bradicardia e hipotensão ou cólicas abdominais e vômitos são minimizados com atropina venosa. Deve-se aguardar até duas horas para afirmar como teste negativo, em caso de não resposta. Outro teste utilizado é com o cloridrato de edrofônio, com imediata melhora dos sintomas e efeito fugaz, mas é dificilmente encontrado no mercado brasileiro. Faz-se 2mg venoso, seguido de 3mg e mais 5mg, quando não se tem a resposta com as doses iniciais.
3. *Neurofisiológicos.* Após informações obtidas do histórico e de exames clinicolaboratoriais pertinentes a esta patologia, podem-se utilizar os estudos eletrofisiológicos, como extensão do exame neurológico. Os estudos de condução nervosa apresentam latências distais, velocidades de condução e amplitudes dos potenciais de ação sensitivos (PAS) e potenciais de ação muscular compostos (PAMC) normais. Naqueles pacientes em que a fraqueza é importante, as amplitudes podem estar limítrofes ou discretamente diminuídas, sendo este achado muito raro, devendo-se considerar, nestas circunstâncias, também a possibilidade de patologia a nível pré-sináptico, como a Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert ou intoxicação por toxina botulínica. O estudo eletromiográfico com agulha apresenta resultados normais, não sendo este o único achado, pois podem ser observados potenciais de ação de unidade motora (PAUM) de curta duração, baixa amplitude e polifásicos, predominantemente, em músculos proximais, como observados em miopatias. Pode ser observada variação na amplitude e configuração do PAUM durante a ativação de um único potencial no paciente miastênico e, muito mais raramente, potenciais de fibrilação.

A estimulação repetitiva é a técnica eletrofisiológica mais acessível para o auxílio no diagnóstico da MG. O estímulo de um nervo motor, com captação geralmente em um músculo intrínseco da mão, deve ser de intensidade supramáxima, com registro através de um eletrodo de superfície sobre o ventre do músculo. Esse músculo deve ser selecionado com base na avaliação clínica, observando-se a fraqueza muscular. A estimulação nervosa repetitiva lenta (de 2 Hz a 5 Hz) ou de baixa frequência resulta em decremento do potencial de ação muscular composto (PAMC) entre a primeira e a quarta ou quinta ondas e será positivo se for maior que 10% (Figura 75.4). A estimulação nervosa repetitiva rápida (de 10 Hz a 50 Hz) ou de alta frequência não resulta em alteração do PAMC, sendo possível que haja decréscimo nos quadros mais graves. Resultados falsos negativos ou falsos positivos podem ocorrer, se não forem tomados alguns cuidados, como: (a) suspender o inibidor da acetilcolinesterase pelo menos 12 horas antes do exame; (b) suspender o uso de outras substâncias, que possam interferir na transmissão neuromuscular; (c) manter a temperatura do membro acima de 32°C; (d) evitar movimento dos eletrodos de estimulação ou registro (artefato técnico). O estudo pode ser sensibilizado fazendo-se registro em músculos proximais, como deltoide e trapézio, ou músculos da face e teste de estimulação repetitiva pós-exercício, induzido para avaliar facilitação e exaustão. Apesar disso, pacientes com forma generalizada leve e forma ocular ou em remissão podem apresentar resultados normais. A estimulação repetitiva é anormal em 37 a 62% dos pacientes, quando o estudo é realizado em um músculo intrínseco da mão e 62 a 77%, nos músculos proximais.

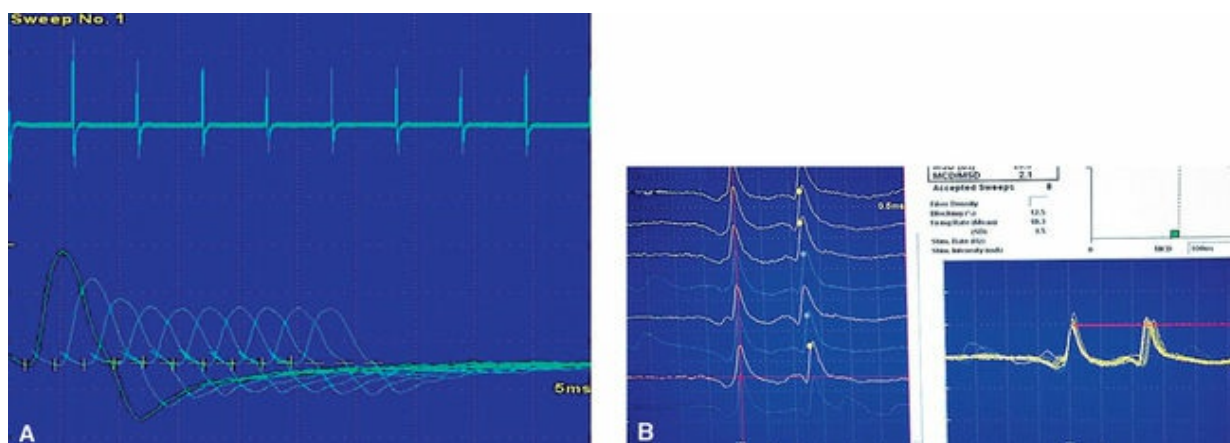


FIGURA 75.4 Estudos neurofisiológicos na miastenia grave. A, Resposta decremental à estimulação repetitiva de nervo ulnar no músculo abdutor do dedo mínimo a 3 Hz. B, Variação do intervalo interpotencial ao estudo de fibra única – *jitter* – no músculo extensor comum dos dedos.

A eletromiografia de fibra única é o teste mais sensível para o estudo das patologias da junção neuromuscular, mas pouco específico, pois podem ser observadas alterações semelhantes nas neuropatias periféricas, doenças do neurônio motor ou miopatias. O teste é realizado com eletrodo de agulha de fibra única, que apresenta uma pequena área de registro para captação de potenciais de ação de somente duas fibras musculares da mesma unidade motora. São registrados dois potenciais com leve variação no intervalo de tempo entre si (aproximadamente 20 μ s), que é denominado *jitter* (Figura 75.4). Portanto, quando há defeito na transmissão neuromuscular como na MG o *jitter* está aumentado ou pode haver bloqueio em 77% a 100% dos pacientes. O estudo geralmente é realizado no músculo extensor comum dos dedos ou nos músculos da face.

4. *Imagem*. Através de tomografia computadorizada, a existência de massa, com ou sem calcificações, localizada no mediastino anterossuperior, sugere timoma, apenas em população adulta (vide foto de

patologia de tumor tímico). O alargamento do mediastino, em criança, pode representar um timo normal antes de sua involução natural. Sugerem-se cuidados na utilização do contraste, que pode desencadear piora do quadro miastênico, inclusive com crise miastênica. A ressonância magnética possibilita a avaliação da existência de massa e de sua vascularização, que sugere processo tumoral. Nem sempre há compatibilidade entre o diagnóstico radiológico e o da histopatologia, mas a presença de massa no mediastino será sempre um indicativo de cirurgia.

5. *Imunológicos.* A sensibilidade dos testes imunológicos está entre 70 a 95%, dependendo da técnica utilizada para diagnóstico de miastenia adquirida autoimune generalizada e de 50 a 75%, na forma ocular pura. Usualmente, detectam-se, de início, os anticorpos ligantes nas miastenias com hiperplasia tímica e quando negativos, mas com quadro clínico característico, investigam-se os anticorpos moduladores e bloqueadores, que podem ser positivos. O mais importante é refazer o teste em alguns meses, pois pode se positivar, principalmente na forma juvenil. A presença de anticorpos contra componentes de músculo estriado sugere timoma em pacientes jovens, doença severa e miastenia de aparecimento tardio. São descritos, nestes casos, o anticorpo antititina e antirrianodina. Se possível, investigar sempre outros anticorpos, como antitireoglobulina e antimicrosomal, devido à frequente associação com outras doenças autoimunes.

Miastenia grave com anticorpos anti-MuSK e soronegativa: Em 2001, foi descrito um novo anticorpo contra o receptor da tirosina quinase específica do músculo (MuSK). Estudos posteriores determinaram que em torno de 38 % dos pacientes soronegativos para anti-RACH fossem reclassificados como MG anti-MuSK. Sabe-se que esta enzima, sob a influência da agrina, liberada pelo terminal nervoso, direciona a rapsina para aglomerar os receptores de acetilcolina na membrana pós-sináptica. No entanto, o real papel fisiopatogênico desse anticorpo ainda precisa ser determinado.

Está hoje claro que as miastenias graves soronegativas ainda assim podem ter origem autoimune e, conforme descrito pelo grupo de Oxford, podem ser determinadas por anticorpos anti-RACH de pouca afinidade, são de difícil detecção na prática diária, e até podem até ser novos tipos de anticorpos.

É importante frisar, que alterações nos receptores da acetilcolina e MuSK podem ser descritos como de origem genética, determinando assim a chamada miastenia congênita, e não são relacionadas a anticorpos.

Outro ponto a ser discutido é que além de múltiplas formas de miastenias graves, têm-se raros pacientes que preenchem parcialmente critérios clínicos, eletrofisiológicos e imunológicos para MG, mas também apresentam critérios clínicos, histoquímicos e de biologia molecular para miopatia mitocondrial e que respondem, parcialmente, ao tratamento habitual para MG adquirida autoimune, o qual deve sempre ser tentado.

Miastenia grave juvenil e miastenia congênita são semelhantes na idade de apresentação e fica difícil a diferenciação com o teste imunológico negativo, que numa primeira abordagem pode chegar a 44% dos casos.

DOENÇAS ASSOCIADAS

Todas as doenças autoimunes têm que ser lembradas como passíveis de coexistir, sejam elas do sistema nervoso periférico ou central, sejam puramente neurológicas ou sistêmicas. Apenas para lembrar algumas, que podem ser suspeitadas pelo histórico clínico e deverão ser afastadas com exames laboratoriais pertinentes: esclerose múltipla, neuromielite óptica, esclerodermia, artrite reumatoide, diabetes melito e vasculite do sistema nervoso central. A mais importante é o hipertireoidismo com oftalmopatia tireotóxica, que terá anticorpos antitireoglobulina, antirreceptor de acetilcolina e antimiosina. Quando ocorre a associação da miastenia com a muito frequente tireoidite de Hashimoto, ainda que não exista hipotireoidismo, é preciso acompanhar atentamente o quadro

laboratorial, pois, na evolução, a fraqueza poderá ocorrer por causa das duas patologias e será necessário o tratamento de ambas para a remissão da fraqueza.

Tratamento

1. *Anticolinesterásicos*: impedem a ação da acetilcolinesterase na placa mioneural, mantendo a interação da acetilcolina com seus receptores por tempo prolongado e com melhora na transmissão neuromuscular. A dose recomendada de piridostigmina oral é de 60mg de 6/6 h, podendo ser aumentada a quantidade diária pela frequência da administração ou das doses, chegando, em casos extremos, a 120mg de 2/2h. Os efeitos colaterais muscarínicos, sialorreia, broncorreia, cólicas abdominais, diarreia, miose, bradicardia e hipotensão podem ser controlados com atropina via oral, quando leves, ou parenteral, se forem mais graves. Nas crises miastênicas ou na disfagia importante, usar prostigmina EV ou IM, inicialmente a cada 6 h, o que deve ser revisto durante a evolução do paciente. A crise colinérgica é muito rara e surge pelo excesso de administração de anticolinesterásicos. Fraqueza persistente com efeitos muscarínicos graves sugere o diagnóstico de MG e a suspensão da droga associada a medidas de suporte ventilatório, se necessário, e ao uso de atropina, traz recuperação completa.

A miastenia mesmo se for ocular pura, quando for incapacitante devida à ptose ou diplopia, pode ser tratada com associação de anticolinesterásicos e corticosteroides ou até mesmo com imunossuppressores tipo azatioprina. Há casos em que se indica cirurgia corretora, tomando-se cuidado com a técnica, de modo a permitir oclusão dos olhos e, em caso de recuperação, a possibilidade de desfazer a cirurgia. Existem próteses em óculos que podem ajudar a corrigir a ptose grave.

A retirada de toda medicação anticolinesterásica por 48 h, chamada repouso de placa, é utilizada em casos de insuficiência respiratória, desde que o paciente esteja em ventilação mecânica, supondo-se que possa ter ocorrido alteração das pregas juncionais pelo uso prolongado da medicação. O uso de corticosteroides será benéfico na restauração da anatomia da placa.

2. *Timectomia*: Ainda não está definida em bases de evidência científica, mas está em progresso um estudo cego, multicêntrico, aleatório de pacientes em que um ramo do estudo utiliza apenas tratamento medicamentoso e outro associa a timectomia. Na nossa prática clínica indicamos a timectomia em casos de miastenia adquirida autoimune generalizada, com o objetivo de retirar o timo por se considerar este órgão como a origem de autoantígenos determinantes da produção de autoanticorpos. Procura-se indicar a cirurgia, o mais precocemente possível, na suposição da hiperplasia tímica ou quando se suspeita de timoma. Nos casos de timoma pode-se associar o tratamento radioterápico ou quimioterápico posterior, conforme a histopatologia tumoral e seu estadiamento.

Nas crianças, a timectomia pode ser indicada quando há níveis elevados de anticorpos e boa resposta inicial aos corticosteroides com corticoide-dependência ou quando não há resposta a esse medicamento.

Nos idosos, sabendo-se que na maioria dos casos ocorre associação com atrofia tímica, só a recomendamos se houver suspeita de timoma pela presença de massa mediastinal, ou títulos altos de anticorpos contra componentes do músculo estriado.

A evolução após a timectomia não é uniforme, havendo pacientes com melhora rápida, outros com melhora gradual e outros que não se beneficiam deste tratamento. Se a timectomia vier a se definir como tratamento com evidência científica, será necessário definir os marcadores biológicos que determinam a resposta, ou não, à cirurgia.

O racional para a indicação da timectomia, além da possível presença de timoma, que pode ser apenas histológico e não ser detectado pela imagem, é a possibilidade de que infecções virais tenham papel no desencadear desta patologia, com processo inflamatório no timo. Esse processo inflamatório

desencadeia um padrão aberrante de expressão de quimiocinas, que poderão atuar no recrutamento de células periféricas ao timo e participar da sensibilização contra receptores de Ach. Este aumento de citocinas tímicas é normalizado pelo uso de corticosteroides, sugerindo que o bloqueio da interação citocina- receptor previna a hiperplasia tímica. Assim, a indicação da timectomia seria plenamente justificada. No entanto, não se determinou ainda qual é o papel real da presença de vírus em timos de pacientes miastênicos.

Pela importância da timectomia, em casos de tumores tímicos, este item será tratado em separado, considerando as diversas apresentações anatomopatológicas, que podem vir a individualizar as condutas médicas.

3. *Corticosteroides*. Os corticosteroides são compostos lipossolúveis, que ao se ligarem ao complexo receptor esteroide, encontrados no citoplasma, podem atravessar a membrana nuclear e atuar, através de ligações a sequências gênicas reguladoras específicas, ativando a transcrição de genes. Esta regulação gênica é utilizada para diminuir a atividade inflamatória mediada, por citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico. Além disso, impede a migração de leucócitos, inibindo a expressão de moléculas de adesão e estimula a apoptose dos leucócitos, protegendo, assim, os receptores do ataque imunológico. Prednisona é prescrita em doses crescentes a partir de 30mg/dia, no adulto, chegando ao máximo de 100mg/dia, em média 60mg/dia. Na criança, utiliza-se a dose de 1mg/kg/dia. O tempo de medicação dependerá da resposta do paciente, mas sempre se tenta iniciar a retirada no máximo a partir de três meses de dose plena. Dificilmente se consegue retirar o corticosteroide totalmente, sendo aceitável a dose de manutenção de 30mg, em dias alternados. O esquema posológico é preferencialmente administrado pela manhã e a retirada será feita em dias alternados, para evitar a insuficiência da suprarrenal. Há a opção de metil-prednisolona venosa em pulsos de 500 mg a 1000 mg por dia, durante três a cinco dias, nos casos de crises miastênicas. Os cuidados são os habituais para esta terapêutica, acrescidos da possibilidade frequente de piora do quadro miastênico entre o 3^o e 10^o dias. Efeitos colaterais como inibição do crescimento na criança, diabetes melito, obesidade com padrão centrípeto, catarata, distúrbios hidroeletrólíticos, hipertensão arterial, infecções, osteoporose, gastrite e úlcera são conhecidos.

4. *Azatioprina*. É uma droga citotóxica, recomendada em casos refratários aos tratamentos anteriores, que tenham tido efeitos colaterais graves ou que necessitem da manutenção de corticosteroides em altas doses. O esquema posológico é de 2-3 mg/kg/dia durante dois anos, podendo-se reduzir a dose após um ano. Espera-se resposta ao tratamento após dois a três meses em 90% dos casos, mas já foi observada resposta em até 15 meses. A droga age interferindo na proliferação de linfócitos T (LT) e linfócitos B (LB) e inibe, em consequência, o processamento de antígeno. Na eventualidade da ocorrência de não resposta ou em casos muito graves pode-se inicialmente associar azatioprina (3 mg/kg/dia) aos corticosteroides, que será retirado entre quatro a seis meses, e a azatioprina reduzida a 2 mg/kg/dia. A sua ação sobre os tecidos que apresentam divisão celular contínua, e sobre a função imunitária, determina efeitos colaterais como anemia, leucopenia, trombocitopenia, lesão do epitélio intestinal e alopecia. Os efeitos deletérios sobre fetos desaconselham seu uso em mulheres grávidas ou com desejo de engravidar.

5. *Micofenolato de mofetila*. É também uma droga citotóxica, que age através do seu metabólito ácido micofenólico, que tem uma atividade inibitória seletiva sobre a enzima inosina monofosfato desidrogenase e atua de modo semelhante à azatioprina, agindo sobre LT e LB ativados. Essas drogas imunossupressoras são utilizadas em doenças autoimunes em doses menores do que em câncer e, portanto, com menos efeitos adversos. A dose recomendada é de 1 a 3 g/dia com 73% de melhora, utilizando critérios objetivos.

6. *Ciclofosfamida*. É uma drogada da família das mostardas nitrogenadas, sendo também uma droga

citotóxica, que atua interferindo na produção de anticorpos. É preconizada em doses orais ou venosas em pacientes não responsivos às outras drogas. Doses tão altas como 50mg/kg/dia IV por quatro dias promoveram uma recuperação gradual em pacientes previamente incapacitados e não respondedores a outras drogas. Este esquema deve ser seguido por outras medidas para repovoar a medula óssea, além dos cuidados mais intensivos em relação à profilaxia e ao tratamento de infecções. Os efeitos adversos, além da depressão da medula óssea, são tumores de bexiga, alopecia, azoospermia e anovulação. A cistite hemorrágica pode ser prevenida com medidas protetoras como hidratação e o uso de mesna (inativa a acroleína, metabólito da ciclofosfamida, que é tóxico para a bexiga).

7. *Outros imunossupressores* podem ser utilizados como a ciclosporina e o tacrolimus, que bloqueiam a expansão clonal de LT. A ciclosporina e o tacrolimus se ligam inicialmente a imunofilinas com efeito sobre calcineurina para inibir a resposta dos LT. A ciclosporina é prescrita em doses de 5 mg/dia em duas tomadas até nível sanguíneo de 100 a 150µg/L observando a melhora clínica e o nível de creatinina. O tacrolimus, na dose de 6-10mg/dia com um nível plasmático de 7 a 8ng/mL, em pacientes dependentes de prednisona e ciclosporina e, previamente timectomizados, mostrou boa tolerabilidade, tornando possível a redução e retirada do corticoide após um ano, ocasionando redução do nível de anticorpos. Dois casos de câncer de pulmão e um adenocarcinoma renal foram observados no acompanhamento. Pode ocorrer melhora rápida, porém apenas sintomática, atribuída a efeito sobre o receptor de rianodina. Estas são drogas potencialmente nefrotóxicas, que causam hipertensão e tumores, restringindo sua indicação.

8. *Rituximabe*. É um anticorpo monoclonal humanizado contra o antígeno pan B CD20, prescrito em doses de 375 e 276 mg/m², semanalmente por quatro semanas. A droga é depletiva sobre os LB e, consequentemente, sobre a produção de anticorpos, provocando melhora dos sintomas. Etanercept é um receptor recombinante do fator de necrose tumoral (TNF), que bloqueia competitivamente a ação do TNF-alfa. Esses medicamentos são indicados apenas em MG refratária a outros regimes terapêuticos.

9. *Plasmaférese*, por retirar os anticorpos da circulação, é a melhor opção nas formas graves, no preparo para a timectomia, quando está comprometida a função pulmonar, ou quando há disfagia importante. Três a cinco sessões em uma ou duas semanas, com a troca de plasma por albumina e soro fisiológico, trarão uma redução de 90% de anticorpos, por um período de cinco semanas. Devemos associar droga imunossupressora para a manutenção.

Complicações descritas durante a plasmaférese incluem a hipotensão e reação ao citrato. De maior gravidade é a ocorrência de infecção, arritmia cardíaca, hemólise, trombose venosa e arterial e até acidente vascular cerebral. Existem relatos de perfuração vascular, pneumotórax, coagulação intravascular disseminada, hepatite infecciosa e infecção pelo HIV.

A imunoadsorção para os grupos etários extremos pode ser uma opção, em centros especializados.

10. *Imunoglobulina intravenosa* em doses de 0,4g/kg/dia, durante cinco dias, tem as mesmas indicações da plasmaférese e pode ser preferida nos pacientes idosos, que comprovadamente tenham miastenia grave autoimune. Estudo recente sugere que a dose de 1g/kg/curso pode ser igualmente eficaz. Pacientes que não respondem à plasmaférese podem responder à imunoglobulina e vice-versa, com o cuidado de aguardar o tempo necessário, para conhecer a resposta. Dentre outras hipóteses sugere-se, como mecanismo de ação, a modulação negativa ou inibição de citocinas, competição com autoanticorpos, inibição da deposição de complemento, interferência na ligação do receptor Fc nos macrófagos e receptor de imunoglobulina (Ig) nos LB ativados e reconhecimento de antígenos pelos LT.

Os resultados aparecem até o 10^o dia após a administração e podem durar meses. Deve-se sempre avaliar se há insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva e deficiência de IgA, que é contra indicação ao uso de Ig venosa.

É comum ocorrer febrícula com dores musculares e cefaleia, erupção cutânea e flebite superficial, que podem ser minoradas pela administração mais lenta da imunoglobulina. Outras complicações mais raras incluem meningite asséptica, insuficiência renal, reação anafilactoide, hemólise, infarto do miocárdio e cerebral, excesso de líquido, hiponatremia e hipotensão. Sendo um produto derivado de plasma humano, adverte-se para ter cuidado com a transmissão de doenças infecciosas, como hepatite e HIV.

Em casos individuais de dificuldade no manejo dos imunossupressores ou impossibilidade de retirá-los, pode-se optar pelo tratamento crônico com plasmaférese ou IgIV, devendo-se sempre analisar os custos *versus* benefícios a serem atingidos.

Existem trabalhos, ainda experimentais, com terapia específica para determinados antígenos, visando, por exemplo, eliminar ou bloquear os anticorpos anti-RACh, com resultados promissores. 11. É clássica a recomendação de evitar certos medicamentos, principalmente antibióticos, mas é também sabido que, frente a um processo infeccioso grave, trata-se de maneira agressiva a infecção e a crise miastênica. Algumas drogas podem induzir a uma miastenia grave autoimune, com bloqueio pós-sináptico, induzido por anticorpos contra receptor de acetilcolina. A retirada da droga deve levar à melhora gradual do quadro clínico, podendo necessitar de tratamento sintomático e até imunossupressivo. Outras drogas proscritas são os beta-bloqueadores e anestésicos locais, que atuam por um mecanismo de ação pré-sináptico, bloqueando os canais de cálcio e interferindo na transmissão nervosa. Apenas as tetraciclina agem por mecanismo pós-sináptico, e também neste nível age a prednisona (Tabela 75.1).

Tabela 75.1

Drogas que devem ser evitadas ou usadas com cautela em pacientes com miastenia grave

Antibióticos antimicrobianos	Aminoglicosídeos (canamicina, neomicina, amicacina, gentamicina, estreptomicina) Macrolídeos (oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, azitromicina, telitromicina, lincomicina, clindamicina, eritromicina) Quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina) Antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina, quinina) Antissépticos do trato urinário: ácido nalidíxico
Anticonvulsivantes	Fenitoína, barbitúricos , carbamazepina, etossuxímida
Psicotrópicos	Neurolépticos (fenotiazina, sulpirida, atípicos como clozapina), benzodiazepínicos , antidepressivos, anfetaminas
Cardiovasculares	β-bloqueadores (propranolol, timolol colírio) Bloqueadores de canal de cálcio (verapamil, nifedipina) Drogas antiarrítmicas (quinidina, procainamida)
Outros	Anestésicos locais (lidocaína) e gerais (éter, clorofórmio, cetamina metoxifluorano) Relaxantes musculares (benzodiazepinas, baclofeno, dantrolene , meprobamato, pancurônio , succinilcolina, d-tubocurarina) Contraste radiológico iodado Toxina botulínica Sais de magnésio (laxativos, antiácidos, dipirona magnésica) Analgésicos: morfina, dipirona magnésica Antirreumáticos: d-penicilamina, colchicina Imunização e soro antitetânico

Obs.: Qualquer droga nova a ser usada pode ter repercussão no quadro clínico e, por isso, deve ser introduzida com cuidado.

Crise miastênica ocorre em 15 a 20% de miastênicos de início precoce, em contraposição a 50% naqueles de início tardio, com boa e rápida recuperação nos jovens, tendo nestes, como principal fator desencadeante, quadros infecciosos. O uso inadequado de medicamentos e de drogas não recomendadas para miastênicos pode também ser responsabilizado pelo quadro extremamente grave de insuficiência respiratória em paciente miastênico. A conduta imediata é a intubação com ventilação mecânica e verificação do fator desencadeante, que então será tratado, seja pela suspensão da droga, incluindo aqui os anticolinesterásicos, em casos especiais, seja pelo uso de antibióticos, no caso de infecção. O manejo será como em pacientes críticos em unidades de tratamento intensivo, não

esquecendo a profilaxia de trombose venosa profunda, acrescido do tratamento específico da miastenia grave com doses altas de corticosteroides, plasmaférese ou imunoglobulina, cuja escolha dependerá das condições locais e do paciente, conforme já exposto no texto.

Existem pormenores de indicação de intubação e extubação específicos para os doentes de patologias neuromusculares, que devem ser observados para uma boa evolução da crise miastênica.

SÍNDROME MIASTÊNICA DE EATON-LAMBERT

A síndrome miastênica de Eaton-Lambert, desde sua descrição, é conceituada como síndrome miastênica (SMEL) e apenas difere das demais em alguns pontos de apresentação clínica e sua relação frequente com carcinoma de pequenas células do pulmão. É uma síndrome miastênica adquirida, de localização pré-sináptica, tendo-se demonstrado a reatividade de autoanticorpos da classe IgG contra canais de cálcio dependentes de voltagem, responsáveis pela dificuldade de liberação de acetilcolina. Canais de cálcio dependentes de voltagem são também expressos na terminação pré-sináptica da junção neuromuscular, nas células de Purkinje do cerebelo e na membrana celular do carcinoma de pequenas células. Esta seria a fonte para o desencadeamento do processo autoimune, nos casos relacionados a este tumor. Outras doenças autoimunes podem ser encontradas em associação à síndrome miastênica de Eaton-Lambert.

Quadro clínico

Caracteriza-se por fraqueza generalizada, predominantemente proximal e de membros inferiores, que melhora momentaneamente após esforço máximo e, com diminuição de reflexos, que reaparecem após contração muscular sustentada, podendo ocorrer ptose sem estrabismo. É frequente o acometimento do sistema nervoso autônomo com boca seca, disfunção sexual e constipação intestinal, podendo ocorrer dores musculares, em associação à fadiga e demais sintomas musculares.

Teste neurofisiológico

Ao contrário da miastenia grave, que apresenta diminuição dos receptores de acetilcolina pós-sinápticos, nesta síndrome a membrana aparece intacta com aumento do número de fendas sinápticas secundárias e da área pós-sináptica. No entanto, a membrana pré-sináptica apresenta uma desorganização e importante diminuição dos canais de cálcio. O estudo de condução nervosa sensitiva geralmente apresenta-se normal, embora possa haver exceções, como a presença de neuropatia secundária ao tumor ou outras patologias associadas. A condução motora apresenta velocidades de condução normais com amplitudes dos PAMC diminuídos ou limítrofes em todos os nervos motores. Nesse momento pode-se fazer estudo com estímulo único, em repouso e após ativação (esforço sustentado) durante 10 segundos, sendo obtida nova resposta na qual ocorre incremento significativo maior que 100% (Figura 75.5), caracterizando o distúrbio pré-sináptico desta síndrome. A eletromiografia não revela ondas positivas ou fibrilações na SMEL, contudo é possível se observar instabilidade da membrana provavelmente secundária à perda axonal resultante da invasão neural pelo tumor. O PAUM pode apresentar as características de miopatia, ser normal ou ter duração aumentada. A estimulação nervosa repetitiva lenta baseia-se na frequência de 2 a 5 Hz, sendo este o tempo mínimo necessário para a difusão do cálcio, com intervalo interestímulo acima de 200 ms. Já a estimulação nervosa repetitiva rápida superior a 10 Hz apresenta intervalo interestímulo abaixo de 100 ms. Portanto, na SMEL a estimulação repetitiva lenta resulta em decremento do PAMC devido à falha na liberação dos *quanta* de acetilcolina, e a estimulação repetitiva rápida, geralmente de 30 a 50 Hz, resulta em

incremento acima de 200%, devido ao acúmulo de cálcio e à maior liberação de *quanta* de acetilcolina (Figura 75.6). Os cuidados técnicos são os mesmos descritos anteriormente para a MG.

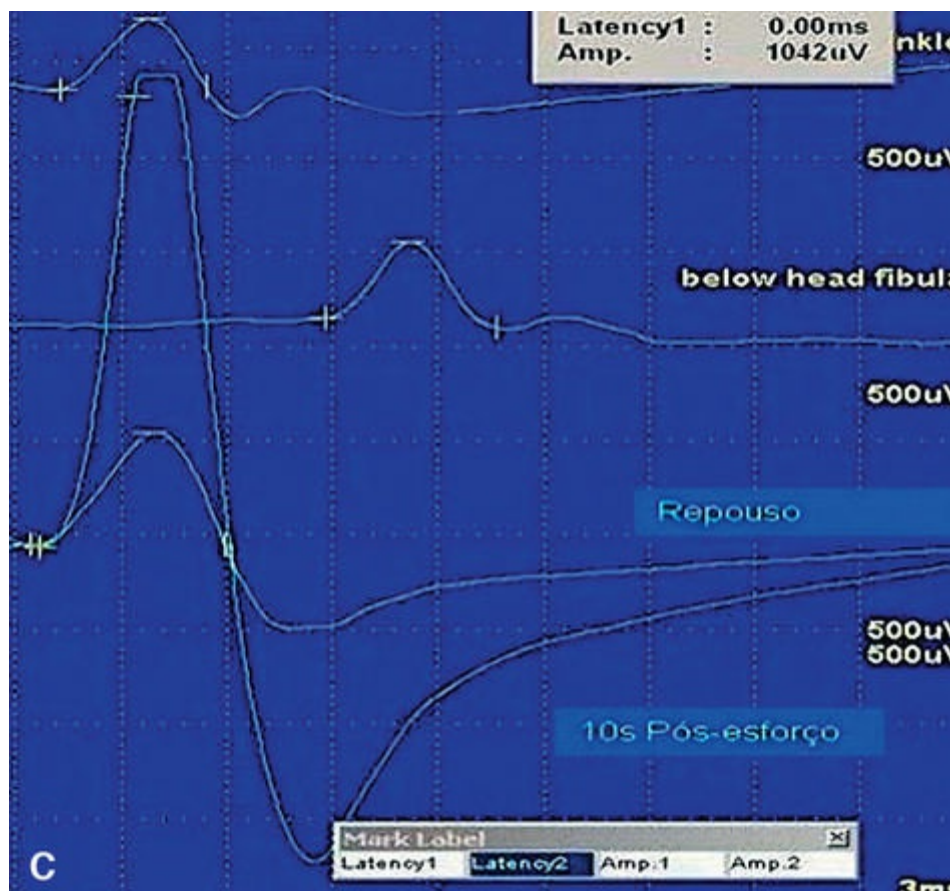


FIGURA 75.5 Resposta na síndrome miastênica de Eaton-Lambert com incremento acima de 200% em músculo extensor curto dos dedos a um único estímulo do nervo fibular profundo após contração sustentada por 10 segundos.

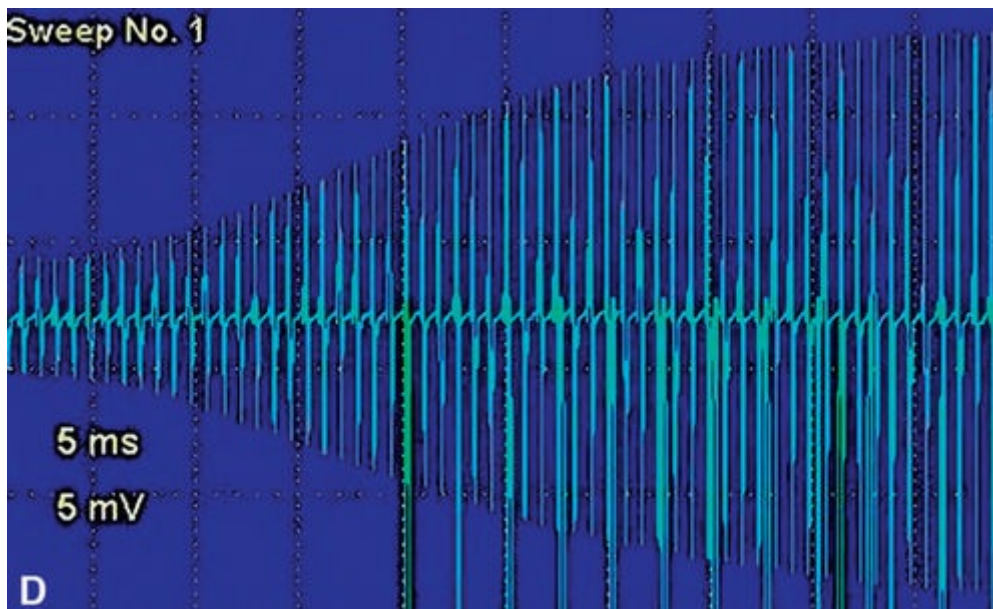


FIGURA 75.6 Resposta na síndrome miastênica de Eaton-Lambert após estimulação repetitiva de alta frequência (50 Hz) em nervo ulnar com incremento superior a 200% no músculo abductor do dedo mínimo.

A eletromiografia de fibra única com ativação voluntária apresenta os mesmos achados observados na MG (*jitter* prolongado ou com bloqueio), sendo possível diferenciar através da técnica de estimulação de alta frequência, obtendo-se respostas com incremento.

Teste sorológico

A depender da técnica utilizada, são detectados anticorpos contra canais de cálcio dependentes de voltagem em até 90% dos casos de SMEL associado à neoplasia. Esses mesmos anticorpos podem ser detectados também em síndromes cerebelares com risco de associação a carcinoma de pequenas células do pulmão e devem, portanto, ser considerados como marcadores tumorais e medidos sempre que houver síndrome miastênica ou cerebelar com suspeita de neoplasia. A investigação deve prosseguir com marcadores tumorais, broncoscopia e endoscopia digestiva, exames de imagem do tórax e abdome. Existe a possibilidade não paraneoplásica desta síndrome em até um terço dos casos e que podem ter outras doenças autoimunes concomitantes. Só se deve afirmar não haver neoplasia associada após extensas e repetidas investigações, que para a maioria dos autores vai até cinco anos.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito inicialmente com as demais síndromes miastênicas. Caracterizada a SMEL, fazer o diagnóstico diferencial com as polineuropatias motoras já que ambas as situações se apresentam com fraqueza e diminuição de reflexos e podem ser manifestações paraneoplásicas. A associação de dor pode sugerir polimiosite, também considerada uma síndrome paraneoplásica.

Ainda dentro dos distúrbios da placa motora entram no diagnóstico diferencial quadros tóxicos, como o adquirido pela ingestão de alimentos contaminados com *Clostridium botulinum*, o botulismo. Trata-se de uma síndrome miastênica por bloqueio da liberação da acetilcolina, topograficamente similar à síndrome miastênica de Eaton-Lambert. A sua apresentação, de início no segmento craniano com midríase não reativa, a diferencia de outras síndromes miastênicas.

Tratamento

É sintomático com 3,4-diaminopiridina e é eficaz, devendo ser prescrito após avaliação eletrocardiográfica do intervalo QT e eletroencefalográfica em busca de descargas epileptiformes, quando será contraindicado. Pode provocar parestesias peroral ou distal nos membros na dose preconizada de 18 a 25 mg, quatro vezes ao dia, com observação de melhora da força em 30 min e duração de quatro horas.

O tratamento cirúrgico, radioterápico e/ou a quimioterapia são indicados quando se detecta o tumor. Se não houver tumor ou não se conseguir a remissão do quadro miastênico, impõe-se o tratamento imunossupressor. Todos os princípios descritos de terapia imunossupressora para as síndromes miastênicas autoimunes são aplicáveis à síndrome miastênica de Eaton-Lambert nos casos em que não é detectado o processo neoplásico.

REFERÊNCIAS

Agarwal, R, Reddy, C, Gupta, D. Noninvasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to myasthenic crisis: case report and review of literature. *Emerg Med J*. 2006; 23:6–7.

Agius, MA, Richman, DP, Vincent, A. Autoantibody testing in the diagnosis and management of autoimmune disorders of neuromuscular transmission and related diseases. In: Kaminski HJ, ed. *Myasthenia gravis and related disorders*. 2nd ed. New York: Humana Press; 2009:143–156.

Chaudhuri, A, Behan, PO. Myasthenic crisis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2009; 102(2):97–107.

Deem, S. Intensive-care-unit acquired muscle weakness. *Respir Care*. 2006; 51:1042–1052.

Deymeer, F, Gungor-Tuncer, O, Yilmaz, V, Parman, Y, et al. Clinical comparison of anti-MuSK-vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*. 2007; 68:609–611.

Dias-Tosta, E. Miastenia gravis adquirida auto-imune e miastenias congênitas. In: Melo-Souza SE, ed. *Tratamento das doenças neurológicas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008:589–594.

Dumitru D, Kimura J, eds. *Electrodiagnostic Medicine*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1995.

Farrugia, ME, Robson, MD, Clover, L, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain*. 2006; 129:1481–1492.

Gajdos, P, Tranchant, C, Clair, B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immu ethoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2005; 62:1689–1693.

Jaretzki, A, Barohn, RJ, Ernstoff, RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000; 55:16–23.

Johnson, EW, Lew, HL, Pease, WS. *Johnson's Practical Electromyography*, 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Lacomis, D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. 2005; 3:189–194.

Oh, SJ, Hatanaka, Y. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnostic Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Muscle Nerve*. 2008; 37:572–575.

Oh, SJ. Clinical Electromyography: nerve conduction studies, 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Trikha, I, Singh, S, Goyal, V, Shukla, G, Bhasin, R, Behari, M. Comparative efficacy of low dose daily, versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomised trial. *J Neurol Sci*. 2007; 254:989–995.

Vincent, A, Leite, MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18:519–525.

Patologia do Timoma

Henrique Leonel Lenzi, MD, PhD

ASPECTOS GERAIS

Noventa por cento dos timomas ocorrem no mediastino anterossuperior e os restantes surgem em outras localizações onde pode ser encontrado tecido tímico, incluindo o pescoço, ou em outras áreas do mediastino (médio e posterior) e o hilo pulmonar. Macroscopicamente, eles são usualmente lobulados, ou com formas irregulares firmes, marrom-rosados, para cinza-amarelados, podendo apresentar degeneração cística, necrose, calcificação ou hemorragia. Podem medir desde poucos centímetros até 15 cm ou mais na maior dimensão. Em alguns casos, o timoma inteiro torna-se cístico e múltiplas secções são requeridas para identificar a verdadeira natureza da lesão. Eles podem ser encapsulados, aderentes às estruturas adjacentes ou francamente invasivos e serem divididos em lóbulos por septos fibrosos.

Não há consenso na literatura quanto à classificação histopatológica dos timomas como poderá ser constatado a seguir.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

A primeira classificação mais comumente aceita, principalmente nos EUA, foi proposta por Bernatz e colaboradores em 1961, que consistia em uma pequena variação da classificação proposta quatro anos antes por Lattes e Jonas. Ela dividia os timomas segundo a proporção relativa de células epiteliais e de linfócitos, além da forma das células epiteliais. Esta classificação, considerada como a **classificação tradicional de timomas**, reconhecia quatro variantes histopatológicas: **predominantemente linfocítica, predominantemente epitelial, mista (linfo-epitelial) e timoma de células fusiformes**. A aplicação desta classificação acabou revelando uma falta de boa correlação com o comportamento clínico dos tumores. Posteriormente, deu-se grande valor à integridade capsular. Com base nessa premissa, Levine e Rosai, em 1978, propuseram que os tumores encapsulados eram benignos e todos os tumores invasivos deveriam ser considerados como malignos. Posteriormente, esses dois autores propuseram que os **timomas malignos** deveriam ser classificados em **categoria I** para tumores invasivos mostrando aspectos morfológicos de timoma benigno e **categoria II** para tumores com alterações citológicas de malignidade (também designados como carcinoma tímico). Esta classificação

teve uma boa aceitação, particularmente nos EUA, e foi empregada durante muitos anos. Em 1985, Marino e Muller-Hermelink propuseram um sistema de **classificação histológica** determinada pelo sítio de origem tímica. Isto é, denominaram de **timomas corticais** os tumores originários de células epiteliais da cortical, que correspondem ao timoma epitelial tradicional. **Timomas medulares**, aqueles derivados de células fusiformes da medula e **timomas mistos**, os que mostram os dois aspectos. Essa classificação foi posteriormente dividida por Kirchner e Muller-Hemerlink em: **timomas medular, misto, predominantemente cortical (posteriormente renomeado como organoide) e bem diferenciado**, isolando numa categoria própria os **carcinomas tímicos de alto-grau**. Outras classificações surgiram, e uma delas originada em 1985 na França, dividiu os timomas em quatro tipos histológicos: **(1) Timoma de células fusiformes ou ovais; (2) Timoma rico em linfócitos; (3) Timoma epitelial diferenciado; (4) Timoma epitelial indiferenciado**. A invasão permaneceu como o principal fator prognóstico, mas o grau de invasão não afetou o índice de sobrevida e nem sempre justificou cirurgia radical.

Devido à grande confusão e as dificuldades existentes na literatura em relação à classificação dos timomas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou um grupo de especialistas para elaborar uma classificação unificada dos tumores de timo. Após alguns anos de deliberação, o Comitê para a Classificação Histológica Internacional e Neoplasias Tímicas chegou, em 1999, a um consenso, classificando os tumores tímicos em **A, AB e B**. Os timomas do tipo B foram posteriormente subdivididos em **B1, B2, B3**. **A classificação original também incluiu o tipo C, mas este foi posteriormente modificado e tornou-se o grupo de carcinomas tímicos.**

No mesmo ano da primeira publicação da OMS, Suster e Moran propuseram uma classificação mais simplificada. Essa nova classificação, em vez de basear-se apenas em aspectos morfológicos, que não necessariamente se correlacionam bem com o comportamento biológico, focou primariamente no comportamento esperado ou na agressividade de cada tipo de tumor. Nesta proposta, a graduação dos tumores tímicos baseou-se na premissa de que os tumores epiteliais tímicos primários formam parte de um espectro contínuo, que variam de **bem diferenciados a moderada para pobremente diferenciados**. Nesta proposta, os tumores **bem diferenciados** correspondem aos tumores designados como timoma, e os **tumores pobremente diferenciados** equivalem àqueles designados como carcinomas tímicos. **Os tumores com diferenciação intermediária** equiparam-se aos designados como timomas atípicos.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DOS TUMORES EPITELIAIS TÍMICOS DE ACORDO COM OMS

Em síntese, a classificação da OMS identificou, morfológicamente, dois tipos básicos de timoma, dependendo se as células neoplásicas epiteliais e seus núcleos mostram um formato fusiforme ou oval (tipo A) ou formato epitelióide ou dendrítico (tipo B). Tumores mostrando a combinação dos dois tipos foram designados como tipo AB. Os timomas tipo B foram posteriormente subdivididos em três tipos B1, B2 e B3. O timoma tipo C foi considerado como um tumor com evidentes aspectos citológicos de malignidade (= carcinoma tímico). As características individuais de cada tipo de tumor serão sumarizadas em seguida.

TIMOMA TIPO A (EQUIVALENTE AO TIMOMA FUSIFORME TRADICIONAL OU MEDULAR)

Foi definido como um tumor composto de uma população de células epiteliais tímicas com formato

fusiforme ou oval, com cromatina dispersa ou densa, nucléolos pequenos ou ausentes, citoplasma escasso ou indistinto. Não apresenta atipia nuclear e a presença de linfócitos é escassa ou ausente. Mitoses são normalmente vistas em células fusiformes. Seu diagnóstico é usualmente simples, mas a presença de aspectos variados pode ocasionar confusão, tais como o padrão de crescimento hemangiopericítico com abundantes espaços vasculares anastomosados e ramificados; e o padrão de crescimento em pseudorosetas, no qual as células epiteliais formam paliçadas em torno de espaços vazios simulando verdadeiras rosetas. Há também o padrão esclerosante, caracterizado por abundante hialinização do estroma; o padrão estoriforme, no qual as células fusiformes podem assemelhar-se a uma neoplasia fibro-histiocítica; e o padrão adenoide, no qual as células tumorais formam longas estruturas ramificadas, assumindo o aspecto observado em alguns tumores de anexo cutâneo. Mitoses não são normalmente vistas em células fusiformes, embora pequenos linfócitos benignos e espalhados ao redor delas às vezes apresentem mitoses, podendo ser confundidos com células tumorais ativas. A imuno-histoquímica pode contribuir para esclarecer o diagnóstico em caso de dúvida, pois as células mitoticamente ativas são geralmente negativas para citoqueratina e reagem com marcadores linfóides, como LCA, CD3, UCHL-1 [*ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (ubiquitin thiolesterase)*] e CD1a.

TIMOMA TIPO AB (EQUIVALENTES AOS TIMOMAS MISTOS)

Este tipo de tumor combina aspectos morfológicos dos tipos A e B, sendo considerado equivalente aos timomas mistos. É composto por uma mistura de tipo A, pobre em linfócitos, com uma proporção maior do componente B, rico em linfócitos.

TIMOMA TIPO B (MAIS OU MENOS EQUIVALENTE AO TIMOMA CORTICAL)

É um tumor mais complexo, que foi subdividido, segundo o aumento proporcional (em relação aos linfócitos) e emergência de atipia em células epiteliais, em: tipo B1, tipo B2 e tipo B3.

TIPO B1

Esse tipo de tumor se assemelha muito ao timo normal, por isso são rotulados de organóides (timoma organoide). Os timócitos corticais dominam o quadro histológico e as células epiteliais têm núcleos pequenos, pálidos, redondos, tornando difícil a diferenciação dos linfócitos entremeados. Áreas de diferenciação medular estão usualmente presentes, às vezes com corpúsculos de Hassal.

TIPO B2

Os tumores B2 também se parecem com a cortical tímica, mas as células epiteliais são mais proeminentes e coesivas na periferia de lóbulos tumorais ou no bordo de espaços perivasculares, diferenciando-se das células epiteliais dos timomas B1. Elas exibem núcleos grandes e mais ovais e, tipicamente, mostram um nucléolo central conspicuo (claramente visível). Costuma haver uma variação considerável no número de linfócitos dentro do mesmo tumor. O diagnóstico é facilitado somente quando aparece o quadro “clássico” do espectro histológico, podendo ser mais difícil em espécimes maiores, que evidenciam grande heterogeneidade. Neste caso, fica difícil diferenciar os timomas B1 e B2.

TIPO B3

Esse tipo de timoma corresponde ao carcinoma tímico diferenciado. As células epiteliais predominam e o componente linfocitário é escasso. Elas mostram nucléolos grandes, aumento acentuado da cromatina nuclear, irregularidades no envelope nuclear e ocasionais figuras mitóticas. O citoplasma é usualmente abundante e eosinofílico, a membrana bem evidente, conferindo uma arquitetura tipo pavimentosa. As células epiteliais não são somente de tamanho similar ou maiores do que aquelas dos timomas B2, mas seus núcleos são maiores, irregulares, hipercromáticos e, muitas vezes exibem nucléolos grandes e proeminentes. A relação núcleo-citoplasma está grandemente aumentada nas células epiteliais do timomas B3, em oposição àquelas dos B2. Núcleos bizarros e células multilobuladas são frequentemente observados e mitoses podem ser comumente encontradas. Apesar disso tudo, a classificação da OMS pode induzir o patologista a ficar confuso entre os tipos B2 e B3.

Septos conjuntivos, isolando os tumores em lóbulos, podem ocorrer em todos os tipos de timomas.

CARCINOMA TIMICO (TIMOMA TIPO C)

Os carcinomas no timo formam um grupo heterogêneo e, muitas vezes, o problema não é definir se o tumor é maligno, mas se é realmente de origem tímica ou metastático no mediastino. O tipo de tumor que mais claramente se ajusta ao espectro de tumores epiteliais tímicos e pode facilmente ser confundido com timoma B3 é o carcinoma epidermoide ou de células escamosas. Porém, diferente do epidermoide de outros lugares, o carcinoma tímico não apresenta queratinização típica. Além de nítidos aspectos de malignidade, tais como atipias nucleares, mitoses e necrose, os carcinomas de células escamosas do timo mostram um estroma densamente esclerótico, separando ninhos de células tumorais. Eventualmente, diferentemente de outros carcinomas escamosos e timomas, as células expressam CD5 e CD117 (*Mast/stem cell growth factor receptor (SCFR)*, também conhecido como *proto-oncogene c-Kit* ou *tyrosine-protein kinase Kit* **é uma proteína, que em humanos, é codificada pelo gene KIT**). Em 2007, foi detectado um novo marcador, **CD205**. Esse marcador é uma lectina do tipo C, que pertence à família dos receptores de manose de macrófagos (MMR), que, em humanos, é altamente expresso em células dendríticas mieloides do sangue (DC) e monócitos; exibe expressão de intensidade média em células B e de baixa intensidade em células NK, DC plasmacitoides e em células T. É expresso também em células epiteliais corticais do timo. Esse marcador tem se mostrado superior ao CD5 e CD117 em sua especificidade para tumores epiteliais tímicos, contribuindo para um diagnóstico mais preciso de carcinoma tímico. O **Transportador de Glicose-1 (GLUT-1)** foi considerado o melhor marcador para carcinomas tímicos devido à sua alta sensibilidade e especificidade. A combinação imuno-histoquímica de **GLUT-1, CD5 e CEA** possibilitou a diferenciação de carcinoma tímico com 91,6% de sensibilidade e 100% de especificidade. Creditaram o GLUT-1 como um marcador adicional que pode ser útil para diferenciar carcinoma tímico de timoma B3, especialmente em biópsias que foram esmagadas ou difíceis de serem examinadas. Uma análise por microarranjo contribuiu para a diferenciação através dos seguintes marcadores, entre B3 e carcinoma tímico: **citoqueratina 5/6** (15 vs. 3), **mesotelina** (0 vs. 5), **receptor citoplasmático de androgênio** (10 vs. 0), **CD57** (9 vs. 0), **CD5** (0 vs. 7), **TdT** (linfocitário) (14 vs. 1), **CD1a** (linfocitário) (14 vs. 2), **CD117** (1 vs. 9), **MOC31** (2 vs. 6), **p21** (2 vs. 6), **survivenina citoplasmática** (0 vs. 4) e **eosinofilia tumoral** (1 vs. 11). Combinando dois ou três marcadores foi possível diferenciar esses dois tipos de tumores dentro de uma curva de percentagem de pelo menos 92%. **A eosinofilia tumoral**, combinada com o painel imuno-histoquímico, contribui, então, para essa importante diferenciação.

É, às vezes, difícil diferenciar, histologicamente, entre timoma B3 e carcinoma tímico, porém o emprego do painel proposto por Khoury e colaboradores, em 2011, poderá servir como um importante

suporte ao diagnóstico do patologista.

A [Tabela 75.2](#) procura sintetizar a equivalência, na classificação dos timomas, entre as cinco principais classificações utilizadas na literatura. Os casos especiais de variantes dos carcinomas tímicos especificados na classificação histogenética e outros tipos de tumores, como Timoma com estroma pseudossarcomatoso e carcinoma metaplásico de baixa malignidade de timo (LGMC = *Low-grade metaplastic carcinoma of the thymus*) não serão analisados neste trabalho. Além disso, variantes distintas dos timomas tipos A e AB da OMS também têm sido descritas, tais como: (a) timoma micronodular composto de nódulos de células epiteliais, circundados por folículos linfóides; (b) carcinoma tímico de células fusiformes (pertencente ao tipo C da OMS).

Tabela 75.2

Comparação de cinco classificações de timoma

OMS 2004 ^a	Tradicional ^b	Clinicopatológica ^c	Histogenética ^d	Suster & Moran ^e
A	Célula fusiforme	Timoma benigno (encapsulado)	Timoma medular	Timoma
AB	—	—	Timoma misto	Timoma
B1	Rico em linfócitos	Timomas malignos (categoria I = invasivo)	Predominantemente cortical	Timoma
B2	Linfoepitelial misto		Cortical	Timoma
B3	Rico em células epiteliais		Carcinoma tímico bem diferenciado	Timoma atípico
Carcinoma tímico	—	Timomas malignos (categoria II = Invasivo + atipia celular)	Carcinoma epidermoide queratinizante (célula escamosa) Carcinoma epidermoide não queratinizante Carcinoma tipo linfoepitelial Carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma) Carcinoma de células claras Carcinoma basaloide Carcinoma mucopidermoide Carcinoma indiferenciado	Carcinoma tímico

^aTravis *et al.*, 2004;

^bBernatz *et al.*, 1961;

^cLevine & Rosai, 1978;

^dMuller-Hermelink & Marx, 2000;

^eSuster & Moran, 1999.

PRINCIPAIS FATORES QUE INTERFEREM NO PROGNÓSTICO

1. A maioria dos estudos tem demonstrado que para os tumores tímicos, independentemente de seus aspectos morfológicos, o *estágio clínico* é o parâmetro mais importante para prever o comportamento biológico.
2. Outro fator importante que interfere no prognóstico desses tumores é o *estado de ressecção ou extirpação*. Uma metanálise de uma grande série de timomas publicada num período de 23 anos também mostrou que as diferenças na sobrevida diferiam dramaticamente entre pacientes que tinham sofrido ressecção completa da lesão e pacientes com excisões somente parciais ou incompletas.
3. O prognóstico de um timoma depende de vários fatores (multifatorial). Três fatores, que são interdependentes, são os mais relevantes: (a) *aspectos histológicos*; (b) *estágio da evolução clínica*; (c) *estado de ressecção ou extirpação*.

ANÁLISE CRÍTICA DOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

1. Os timomas são caracterizados por **acentuada heterogeneidade celular e aspectos morfológicos**, incluindo: tamanho relativo das células epiteliais e proporção relativa de linfócitos, que podem variar consideravelmente de campo a campo mesmo dentro de um único tumor, tornando as definições precedentes altamente arbitrárias. Nas [Figuras 75.7 a 75.14](#), todas as imagens pertencem ao mesmo tumor, que tem um diagnóstico final, de acordo com as várias classificações, de: B3; rico em células epiteliais; timoma maligno-categoria I, invasivo; carcinoma tímico bem diferenciado; timoma atípico. Observe na [Tabela 75.2](#), a correspondência entre as principais classificações utilizadas. Segundo especialistas, o número de casos com aspectos mistos AB quase duplicaram, quando cinco ou mais secções histológicas foram disponibilizadas para determinados tumores, em oposição aos casos com menor número de secções. Consequentemente, quanto mais extensa for a amostragem do tumor, maior a probabilidade de serem evidenciadas, morfológicamente, áreas heterogêneas dentro do mesmo tumor. Isso determina uma grande variação diagnóstica entre os patologistas, mesmo quando analisam a mesma amostragem de casos. Ocorreu uma considerável variação inter e intraobservador em um estudo, onde somente 35% dos tumores foram consistentes e reprodutivamente classificados.

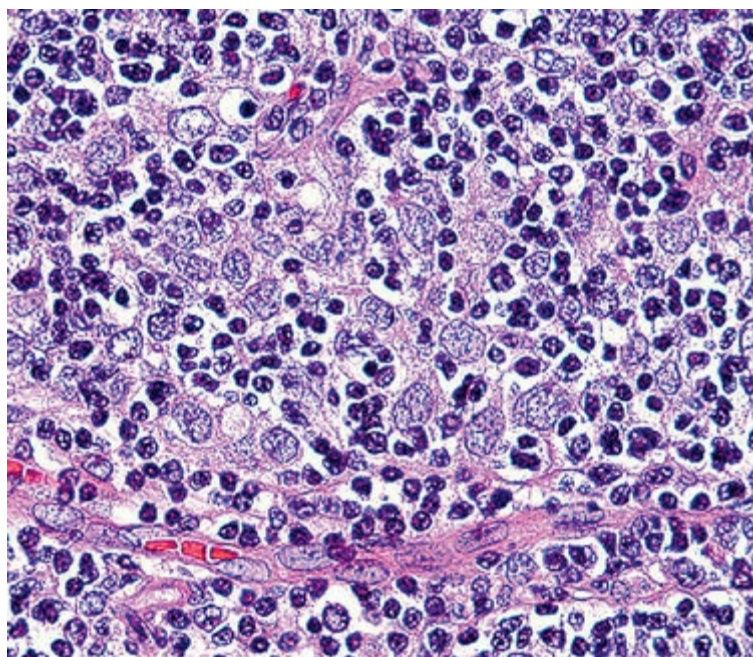


FIGURA 75.7 Área tumoral composta por grandes e pálidas células epiteliais (“epitelioides”), com núcleos redondos ou ovais, cromatina frouxa, com um ou mais nucléolos punctiformes, citoplasma levemente eosinofílico ou anfófilo (que tem afinidade por ou que se tingem com corantes básicos e ácidos), entremeada por um número moderado de linfócitos (área tipo B, semelhante à cortical tímica). (Hematoxilina e eosina, 63× – barra = 10 µm.)

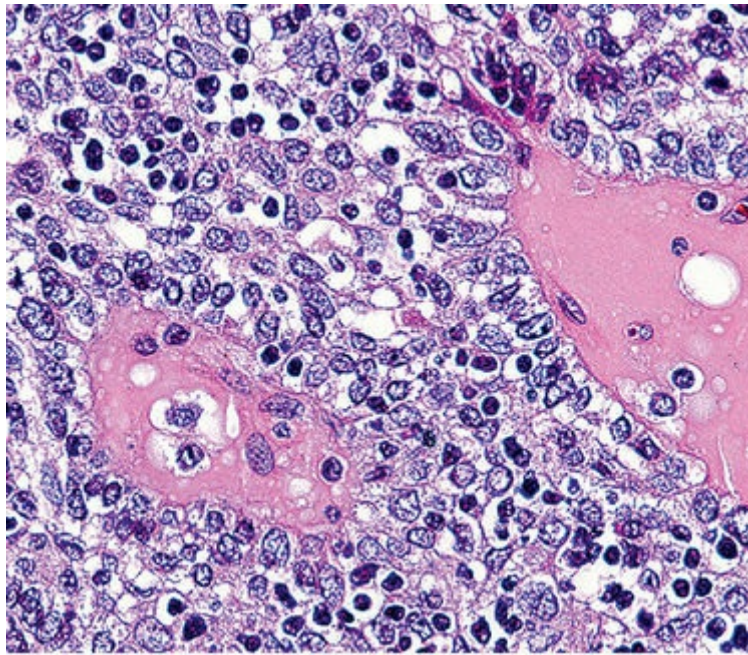


FIGURA 75.8 Área tumoral tipo medular, com espaços pseudocísticos, repletos de material proteináceo e de células isoladas, circundados por células epiteliais arranjadas em paliçada, formando um padrão de roseta (área tipo A) (Hematoxilina e eosina, 63× – barra = 10 µm.)

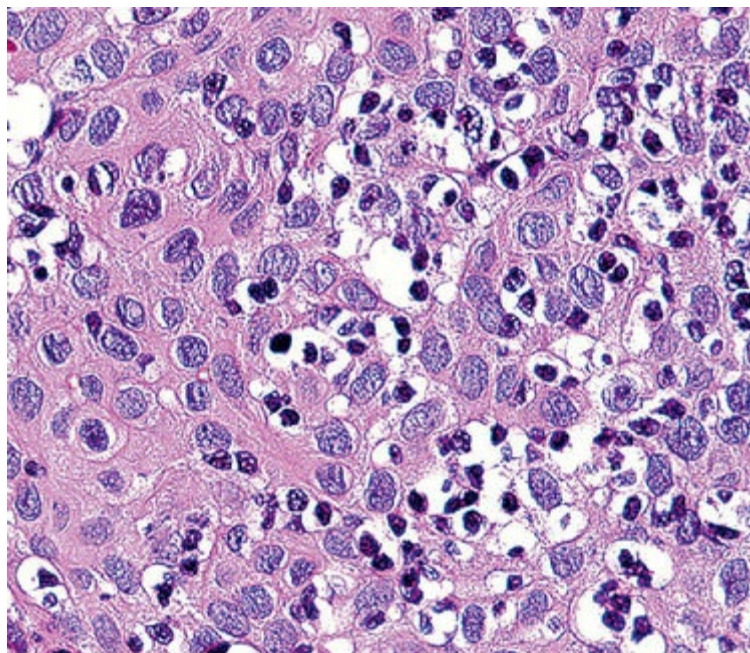


FIGURA 75.9 Área tumoral constituída por células epiteliais poligonais, com citoplasma abundante e eosinofílico e membrana bem evidente, assumindo um aspecto pavimentoso. Aparece eventual hipercromatismo nuclear, sem atipias. A quantidade de linfócitos adjacentes às células epiteliais é pequena (área tipo B3). (Hematoxilina e eosina, 63× – barra = 10 µm.)

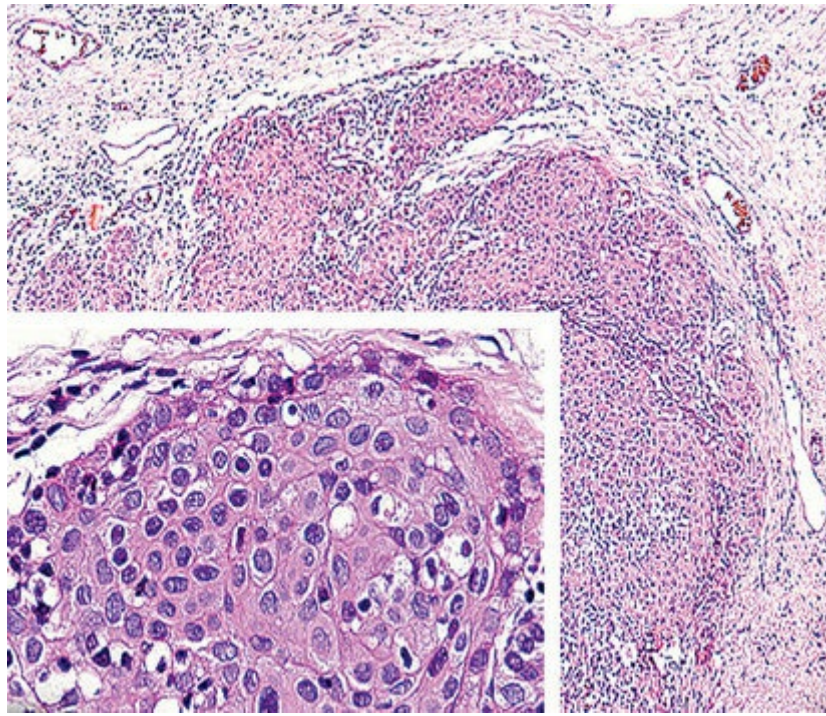


FIGURA 75.10 Células epiteliais do tipo poligonal, com arquitetura pavimentosa, adquirindo um padrão lobular, que se estende para o estroma adjacente. O estroma está edemaciado e é bastante vascularizado. A inserção (10a) mostra um detalhe de um lóbulo epitelial, com células epiteliais cúbicas, formando uma camada externa limitante (área tipo B3). (Hematoxilina e eosina, 10× – barra = 50 μ m). (Hematoxilina e eosina, 63× – barra = 10 μ m.)

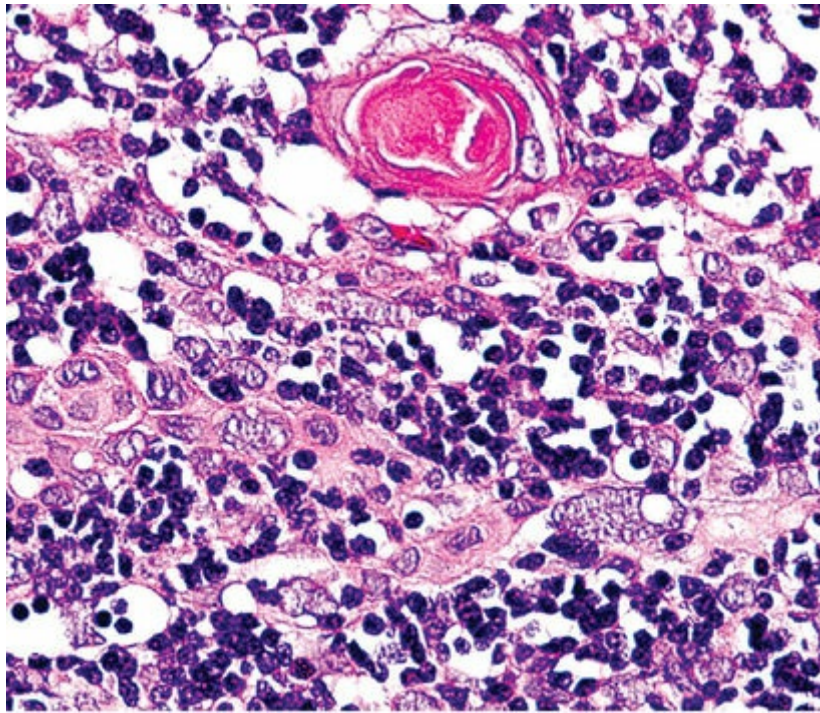


FIGURA 75.11 Área com grupo de células epiteliais, com citoplasma abundante e eosinofílico e aparecimento de núcleos grandes e hipercromáticos, circundada por linfócitos. Na parte superior da figura há um corpúsculo de Hassall típico (área tipo B3). (Hematoxilina e eosina, 63× – barra = 10 µm.)

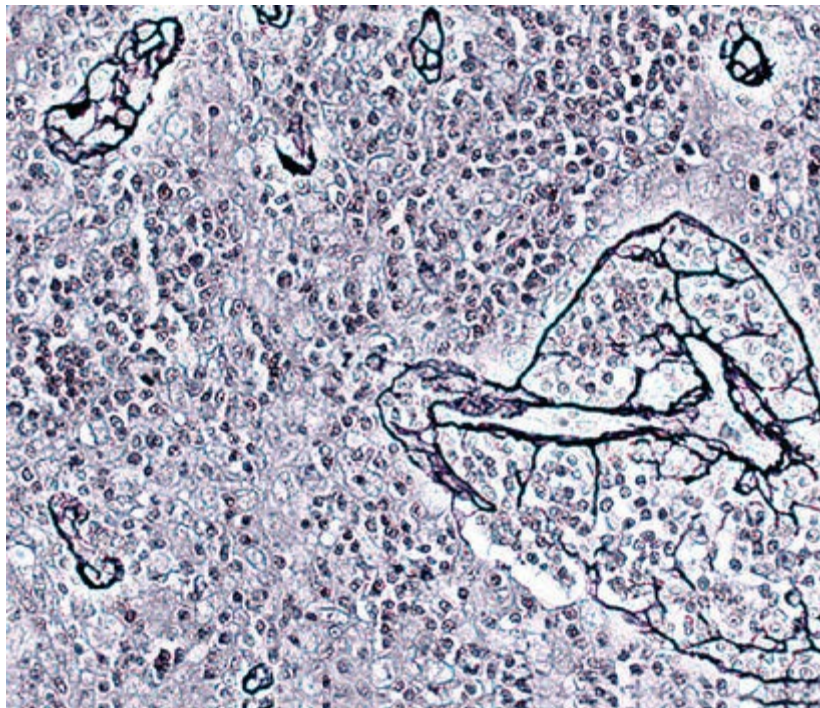


FIGURA 75.12 Vários espaços perivascularares, um deles bastante proeminente e repleto de linfócitos. (Reticulina de Gomori, 10× – barra = 50 µm.)

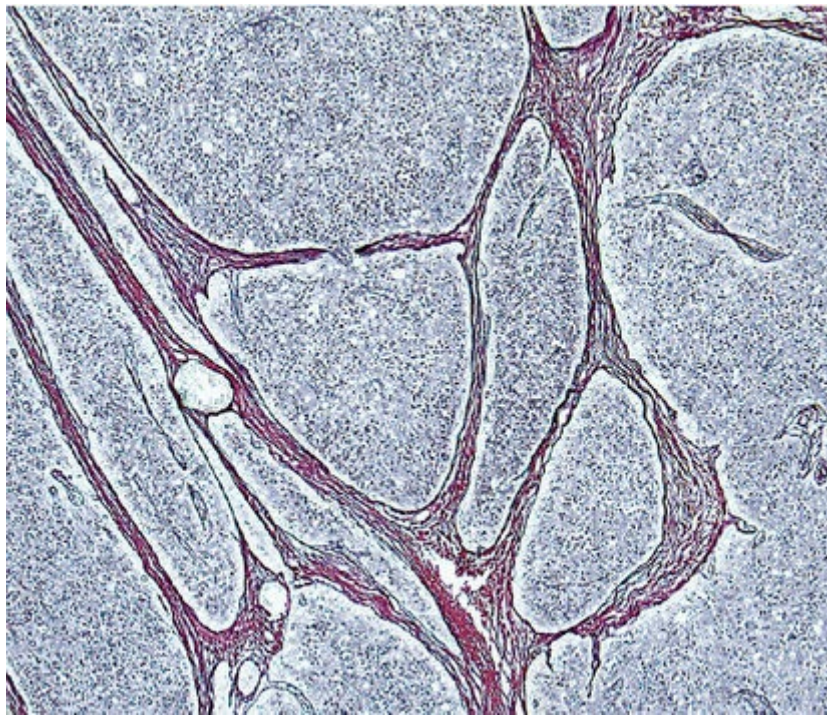


FIGURA 75.13 Septos conjuntivos, que isolam o tumor em lóbulos e apresentam esparsas calcificações, representadas por espaços claros e redondos. (Reticulina de Gomori, 10× – barra = 50 µm.)

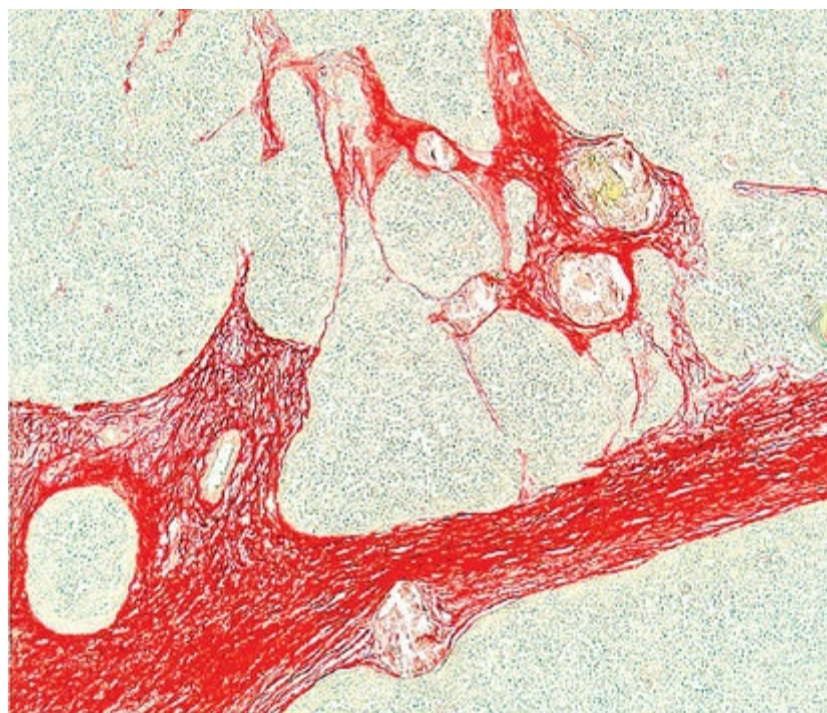


FIGURA 75.14 Septos conjuntivos de diferentes espessuras, interpostos entre lóbulos ou formando septos delgados que penetram no interior de lóbulos. (PMA-Picro-Sirius, 10× – barra = 50 µm.)

2. A classificação da OMS não inclui a ocorrência de variantes morfológicas de tumores tímicos inusuais ou raros, o que dificulta o estabelecimento dos critérios a serem aplicados e o prognóstico.
3. Em 2008, estudos que empregaram *patologia baseada em evidência* revelaram os seguintes

aspectos: (a) a avaliação, em pacientes com timomas em estágio I e II, sugere que a invasão transcapsular não tem valor clínico em tumores que não invadem os órgãos adjacentes ou a pleura; (b) a limitada evidência disponível sugere que a subclassificação de timomas da OMS não é inteiramente reproduzível; (c) não há diferenças significativas na sobrevida de pacientes com timomas dos tipos A, AB e B1, sugerindo a necessidade de rever o esquema classificatório; (d) não há estudos que avaliem se a classificação da OMS oferece prognóstico de valor significativo ou preditivo para pacientes com timomas estratificados por estágios.

4. *Metanálise* sugere que a classificação de tumores da OMS seja simplificada em apenas três tipos, com significativo valor prognóstico: A/AB/B1, B2 e B3. Este esquema não se aplica aos *carcinomas tímicos*, que são neoplasias com um maior potencial agressivo maligno. Os dados da literatura apontam, fortemente, para a necessidade de atualizar o esquema classificatório da OMS, procurando endereçar os vários problemas levantados por sucessivos estudos. Alguns autores concluíram que, no momento, é difícil recomendar uma classificação definitiva de timomas, que ofereça prognóstico significativo e preditivo para os pacientes com a doença. Apesar disso, Kondo e colaboradores, em 2004, ao reclassificarem uma série de 100 timomas em uma universidade japonesa e mais quatro hospitais afiliados (no período de 1973 a 2001), consideraram a classificação da OMS como um bom fator prognóstico.

Foram sugeridas, então, as seguintes medidas para atenuar esses problemas: (a) **detalhar melhor as publicações de casos**, incluindo tabelas que listem os vários detalhes de todos os pacientes, como estágio, tratamento específico, extensão do seguimento (*follow-up*), e outros dados [análises histopatológica, imuno-histológica, de patologia molecular, genômica, proteômica etc.], possibilitando estudos mais precisos por meta-análises; (b) **organizar registros nacionais e internacionais** que possam incluir a organização de bancos de dados (repositório de dados e bancos de tecido), que possibilitem coletar informações de grande número de casos necessários para, prospectivamente, identificar prognósticos clínicos valiosos, aspectos preditivos e modalidades terapêuticas úteis. Foi também destacada, em 2010, a importância de uma **cooperação construtiva e não empírica entre clínicos, oncologistas, patologistas e cirurgiões torácicos**. Essa cooperação deve ter um **caráter multidisciplinar** e envolver outros especialistas, como **neurologistas e imagenologistas**, entre outros. Importantes progressos têm sido conseguidos nos últimos anos na inteligência da biologia, patologia e comportamento clínico dos tumores tímicos.

PATOLOGIA MOLECULAR DAS NEOPLASIAS EPITELIAIS TÍMICAS

A etiologia dos tumores tímicos é desconhecida e os aspectos moleculares começam a ser delineados, os quais poderão explicar as características patológicas, evolução, e resposta potencial à terapia específica.

Para se aprofundar sobre esse assunto, recomendamos a publicação de Kuhn e Wistuba, em 2008, que serviu de base, com complementação de outros trabalhos, para a exposição deste item.

Patogênese molecular dos tumores tímicos

Existe uma grande aceitação de que a transformação neoplásica de células epiteliais normais depende do acúmulo sequencial de vários passos de **alterações genéticas e epigenéticas**, incluindo anormalidades na **ativação de oncogenes** (ganho de função) e **inativação de genes supressores de tumores** (perda de função), além de instabilidade de microssatélites e outras alterações. Na

realidade, a progressão de um tumor representa a perda da “conversa normal” entre as células, quebra na comunicação entre classes de genes, anormalidades de metilação do DNA, instabilidade genética e hipermutabilidade. O câncer é assim um fenótipo múltiplo: um crescendo de defeitos em centenas, senão em milhares de genes, como uma função do tempo, determinando uma doença que pode ser invasiva e letal.

Apesar do conhecimento corrente limitado sobre as alterações determinantes do desenvolvimento de tumor tímico, as anormalidades moleculares podem ser sistematicamente revistas usando as “**marcas de câncer**”. Elas compreendem: (1) **capacidade de proliferação sustentada**; (2) **evasão de fatores supressores**; (3) **resistência à morte celular**; (4) **potencial replicante ilimitado**; (5) **indução de angiogênese**; (6) **ativação de invasão e metástases**.

Capacidade de proliferação sustentada

Os seguintes **oncogenes** contribuem para a patogênese de tumores tímicos, sendo superexpressos: **genes da família ERBB** ou família dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) constituem uma família de quatro receptores de tirosina quinase estruturalmente relacionados, que são os seguintes: EGFR, HER2, HER3, HER4. A expressão de EGFR mostrou-se mais intensa em timomas invasivos avançados. O receptor HER2 foi incomum em timomas, mas relativamente frequente (35-50%) em carcinomas tímicos.

O receptor do fator de crescimento de células mastocitárias/receptor de crescimento de célula-tronco (SCFR), também conhecido como proto-oncogene **c-Kit** ou proteína tirosina quinase Kit ou **CD117**, é uma proteína que, em humanos, é codificada pelo gene KIT. Foi mostrada superexpressa (73 a 86%) em carcinomas tímicos, mas raramente em timomas (0 a 5%)

Evasão de fatores supressores e alterações cromossômicas

Muitos estudos demonstraram a frequente superexpressão da **proteína p53** em tumores tímicos: 12% a 100% em timomas não invasivos; 61% a 100% em invasivos; 78% a 100% em carcinomas tímicos. Em geral, foi detectado que os timomas invasivos e os carcinomas tímicos expressam **p53** em maior percentagem das células epiteliais e em maior frequência do que os timomas não invasivos, sugerindo que esta proteína pode ser um indicador para um maior potencial maligno dos tumores. Imuno-histoquimicamente, foi observada superexpressão de p53 em timomas tipo B3 e em carcinoma tímico (antigo tipo C da OMS).

Foram propostas, em 2005, vias oncogênicas no desenvolvimento de timomas, pois **mutações da região cromossômica 6q25** podem ser encontradas em todos os subtipos de timoma e em carcinomas tímicos escamosos, sugerindo que esta região pode abrigar um gene supressor de tumor do tipo “porteiro” (*gatekeeper* = os genes supressores porteiros regulam diretamente a proliferação celular). Em contraste, perdas do **gene APC** (*Adenomatous polyposis coli*) no cromossomo **5q21-22** têm sido identificadas principalmente em timomas dos tipos B2 e B3 e somente em alguns AB, indicando que essas perdas parecem mais próximas do tipo B do que do tipo A de timoma. Alterações genéticas compartilhadas nos **cromossomos 7p15 e 8p11** nos timomas tipos B2 e B3 sugerem que pelo menos alguns tipos de timomas B2 podem ser precursores do tipo B3. Alterações nos **RB** (*retinoblastoma protein* = proteína supressora de tumor, codificada, em humanos, pelo gene RB1, localizado no cromossomo 13q14.1-q14.2e) no gene TP53 (gene humano que codifica a proteína 53, localizado no cromossomo 17p13.1) foram encontradas somente num subgrupo de timomas B3 avançados (agressivos). Uma via oncogênica menos conhecida provém de **instabilidade de microssatélites**, que não foram até agora descritos em carcinomas tímicos escamosos.

[Microsatélites são unidades de repetição de pares de bases do DNA (AT, GC), que são utilizados como marcador genético em estudos de parentesco, das migrações humanas e da origem humana].

Desequilíbrios cromossômicos foram mais frequentes em carcinomas tímicos do que nos outros subtipos. Um gene bem conhecido, c-JUN [a proteína c-jun, junto com c-Fos forma o fator de transcrição AP-1 (*activator protein 1*) de resposta precoce] e outro gene desconhecido AL050002 foram analisados em arranjos oligonucleotídeos de alta-densidade. A expressão de **AL050002**, mas não a expressão de c-JUN, se correlacionou com a classificação da OMS (tipo B3 vs. B1, B2 ou AB). A utilização de microarranjo de cDNA, revelou que os timomas AB são heterogêneos tanto no nível molecular, como no histológico. Possibilitou selecionar 70 genes, que diferenciaram os subgrupos A e B3, que exibem comportamentos clínicos muito diferentes. Finalmente, os subtipos heterogêneos AB foram possíveis de serem discriminados corretamente em tipos A e B com base em suas características genéticas.

Entre genes testados para verificar metilação aberrante, **SPARC** (*secreted protein acidic and rich in cystein*) estava metilado em todos os cinco carcinomas tímicos e em dois de seis timomas examinados.

Resistência à morte celular (apoptose)

BCL-2 é um proto-oncogene que inibe a apoptose e é negativamente regulado pela proteína p53 (induz apoptose). Ambos tomam parte na tumorigênese. Muitos estudos mostraram que as células epiteliais de carcinomas tímicos expressam uniforme e fortemente BCL-2, enquanto em timomas a expressão ocorre predominantemente em linfócitos, embora os tipos A e AB, ocasionalmente, tenham exibido uma fraca positividade em citoplasma de células epiteliais. A superexpressão de BCL-2 foi correlacionada com a agressividade dos tumores tímicos.

A **survivina**, inibidor da ativação de caspases, mostrou-se regulada positivamente em 82% dos tumores tímicos examinados, estando ausente somente no tipo de timomas B1. A expressão citoplasmática de survivina esteve presente em cinco de 60 tumores tímicos (8,3%), dos quais quatro eram carcinomas tímicos que recidivaram, podendo, então, ser um indicador de recorrência.

A expressão imuno-histoquímica de **ki67** (marcador celular de proliferação) correlacionou-se com um pior prognóstico em timomas e carcinomas tímicos.

Indução de angiogênese

Geralmente, os tumores não podem exceder a dois mm em diâmetro sem desenvolver uma rede vascular. Em um estudo de timomas (n = 38) foi encontrado um aumento significativo do número de vasos imaturos e intermediários, independentemente do tipo histológico dos tumores. Células endoteliais proliferantes foram vistas em 15 casos e a coexpressão de Ki67 e CD34 foi mais alta em vasos imaturos. Em timomas, parece haver uma associação entre a angiogênese tumoral, particularmente baseada na correlação entre a alta densidade de microvasos, a expressão de **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) e estágio clínico mais avançado.

Ativação de invasão e metástases

A degradação da matriz extracelular do estroma tumoral e de tecido adjacente, por enzimas proteolíticas (metaloproteinases = MMP), contrabalançadas por seus inibidores (TIMPs = *tissue inhibitor of metalloproteinases*), é um evento crítico no processo de invasão tumoral e metástases.

Apesar de escassos, os estudos têm demonstrado que as MMPs podem exercer um importante papel na progressão dos diferentes subtipos e tumores epiteliais tímicos. As **MMP-2, MMP-7 e MMP-9**,

além de **PTEN** (homólogo da fosfatase e tensina, é uma proteína, que em humanos, é codificada pelo gene PTEN) contribuem para a agressividade e potencial maligno dos timomas. Foi detectada uma diferença significativa na sobrevida de cinco anos, livre de doença, em pacientes sem e com expressão de **MMP-2** (91% vs. 55%, respectivamente) e pacientes sem e com expressão de **TIMP-2** (100% vs. 53%, respectivamente).

A maioria dos estudos moleculares baseia-se em amostragens de poucos casos, reforçando a tese exposta no item III da importância da criação de registros nacionais e internacionais para o estudo dos timomas. É importante destacar que, embora os timomas sejam os tumores mais comuns no mediastino anterior, são bastante infrequentes, com incidência de 1 a r casos por 1 milhão de indivíduos/ano; daí a importância **de estudos multicêntricos coordenados e integrados**.

REFERÊNCIAS

Addis, BJ, den Bakker, MA. Classifying thymomas. *Histopathology*. 2008; 52(6):759–766.

Bernatz, PE, Harrison, EG, Clagett, OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1961; 42:424–444.

classification of thymoma. *Semin Diagn Pathol*. 2005; 22(3):188–197.

Comin, CE, Messerini, L, Novelli, L, Boddi, V, Dini, S. Ki-67 antigen expression predicts survival and correlates with histologic subtype in the WHO classification of thymic epithelial tumors. *Int J Surg Pathol*. 2004; 12(4):395–400.

epithelial markers CD205 (DEC205) and Foxn1 in thymic epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(7):1038–1044.

expression. *Cancer*. 2005; 104(10):2063–2071.

Gupta, R, Marchevsky, AM, McKenna, RJ, Wick, M, Moran, C, Zakowski, MF, Suster, S. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132(6):926–930.

Hanahan, D, Weinberg, RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011;144(5):646–674
Hematol Oncol Clin North Am. 2008; 22(3):443;455.

Henley, JD, Cummings, OW, Loehrer, PJ, Sr. Tyrosine kinase receptor expression in thymomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130(4):222–224.

Huang, ZS, Shi, F, Fu, DH, Su, YH, Lu, WL. [Expression of PTEN, matrix metaloproteinases 2 and 9 in thymomas]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2010; 32(1):37–39.

K, Ochiai, A. Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol*. 2009; 22(10):1341–1350.

Khoury, T, Arshad, A, Bogner, P, Ramnath, N, Zhang, S, Chandrasekhar, R, Wilding, G, Alrawi, S, Tan, D. Apoptosis-related (survivin, Bcl-2), tumor suppressor gene (p53), proliferation (Ki-67), and non-receptor tyrosine kinase (Src) markers expression and correlation with clinicopathologic variables in 60

thymic neoplasms. *Chest*. 2009; 136(1):220–228.

Khoury, T, Chandrasekhar, R, Wilding, G, Tan, D, Cheney, RT. Tumour eosinophilia combined with an immunohistochemistry panel is useful in the differentiation of type B3 thymoma from thymic carcinoma. *Int J Exp Pathol*. 2011; 92(2):87–96.

Kirchner, T, Muller-Hermelink, H. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. *Prog Surg Pathol*. 1989; 10:167–189.

Kojika, M, Ishii, G, Yoshida, J, Nishimura, M, Hishida, T, Ota, SJ, Murata, Y, Nagai, Kondo, K, Yoshizawa, K, MTsuyuguchi, Kimura, S, Sumitomo, M, Morita, J, Miyoshi, T, Sakiyama, S, Mukai, K, Monden, Y. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77(4):1183–1188.

Kuhn E, Wistuba II. Molecular pathology of thymic epithelial neoplasms.

Lattes, R, Jonas, S. Pathological and clinical features in 80 cases of thymoma. *Bull NY Acad Med*. 1957; 33:145–147.

Lee, GY, Yang, WI, Jeung, HC, Kim, SC, Seo, MY, Park, CH, Chung, HC, Rha, SY. Genome-wide genetic aberrations of thymoma using cDNA microarray based comparative genomic hybridization. *BMC Genomics*. 2007; 8:305.

Levine, GD, Rosai, J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol*. 1978; 9(5):495–515.

Marchevsky, AM, Gupta, R, McKenna, RJ, Wick, M, Moran, C, Zakowski, MF, Suster, S. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: the World Health Organization classification can be simplified into only 3 categories other than thymic carcinoma. *Cancer*. 2008; 112(12):2780–2788.

Marchevsky, AM, McKenna, RJ, Jr., Gupta, R. Thymic epithelial neoplasms: a review of current concepts using an evidence-based pathology approach. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008; 22(3):543–562.

Marino, M, Müller-Hermelink, HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985; 407(2):119–149.

Mineo TC, Ambrogio V, Mineo D, Baldi A. Long-term disease-free survival of patients with radically resected thymomas: relevance of cell-cycle protein

Monden, Y. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is correlated with poor prognostic variables in patients with thymic epithelial tumors. *Cancer*. 2003; 98(9):1822–1829.

Moran, CA, Suster, S. The World Health Organization (WHO) histologic classification of thymomas: a reanalysis. *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 9(4–6):288–299.

Moran, CA, Suster, S. Thymic epithelial neoplasms: a comprehensive review of diagnosis and

treatment. Preface. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008; 22(3):xi–xii.

Müller-Hermelink, HK, Marx, A. Thymoma. *Curr Opin Oncol.* 2000; 12(5):426–433.

Nakagawa, K, Matsuno, Y, Kunitoh, H, Maeshima, A, Asamura, H, Tsuchiya, R. Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest.* 2005; 128(1):140–144.

Nonaka D, Henley JD, Chiriboga L, Yee H. Diagnostic utility of thymic

Penzel, R, Hoegel, J, Schmitz, W, Blaeker, H, Morresi-Hauf, A, Aulmann, S, Hecker, E, Mechttersheimer, G, Otto, HF, Rieker, RJ. Clusters of chromosomal imbalances in thymic epithelial tumours are associated with the WHO classification and the staging system according to Masaoka. *Int J Cancer.* Jul 1, 2003; 105(4):494–498.

Raica, M, Mogoantă, L, Kondylis, A, Cîmpean, AM. Angiogenesis in the human thymoma assessed by subclassification of tumor-associated blood vessels and endothelial cells proliferation. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51(4):627–631.

Rosai, J, Sobin, L Histological typing of tumors of the thymus. World Health Organization. International histological classification of tumors. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.

Sasaki, H, Ide, N, Fukai, I, Kiriya, M, Yamakawa, Y, Fujii, Y. Gene expression analysis of human thymoma correlates with tumor stage. *Int J Cancer.* 2002; 101(4):342–347.

Sogawa, K, Kondo, K, Fujino, H, Takahashi, Y, Miyoshi, T, Sakiyama, S, Mukai, K, Ströbel, P, Marx, A, Zettl, A, Müller-Hermelink, HK. Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO Classification 2004. *Surg Today.* 2005; 35(10):805–811.

Suster, S, Moran, CA. Histologic classification of thymoma: the World Health Organization and beyond. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008; 22(3):381–392.

Suster S, Moran CA. Problem areas and inconsistencies in the WHO

Suster, S, Moran, CA. Thymoma classification: current status and future trends. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125(4):542–554.

Suster, S, Moran, CA. Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 1999; 111(6):826–833.

Suzuki, M, Chen, H, Shigematsu, H, Ando, S, Iida, T, Nakajima, T, Fujisawa, T, Kimura, H. Aberrant methylation: common in thymic carcinomas, rare in thymomas. *Oncol Rep.* 2005; 14(6):1621–1624.

Thompson, SL, Bakhoun, SF, Compton, DA. Mechanisms of chromosomal instability. *Curr Biol.* 2010; 20(6):R285–R295.

Travis, W, Brambilla, E, Muller-Hermelink, HK, Harris, CC Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2004.

Venuta, F, Anile, M, Diso, D, Vitolo, D, Rendina, EA, De Giacomo, T, Francioni, F, Coloni, GF.

Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37(1):13–25.

Verley, JM, Hollmann, KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer.* 1985; 55(5):1074–1086.

PARTE 11

Fundamentos do Neurointensivismo

ESBOÇO

Capítulo 76: Monitorização Clínica e Neurofisiológica

Capítulo 77: Hemorragia Subaracnóidea

Capítulo 78: Traumatismo Cranioencefálico

Capítulo 79: Infecções em Neuro-UTI

Monitorização Clínica e Neurofisiológica

Murilo Santos de Souza e Jamary Oliveira Filho

A monitorização tem sido a principal impulsora dos tratamentos testados em unidades de terapia intensiva (UTI), pois ela permite a detecção de eventos que ameaçam a vida, assim como a avaliação da resposta terapêutica. O sistema de monitorização ideal deve ser durável, acurado e de baixo custo.

Os insultos ao sistema nervoso central podem ser classificados como primários ou secundários. Apesar dos esforços e recursos direcionados ao tratamento das lesões primárias (trauma cranioencefálico, AVCI, AVCH, HSA, *status epilepticus*, infecções do sistema nervoso central), o foco da monitorização neurológica na UTI é o diagnóstico, prevenção e tratamento das lesões secundárias com *feedback* imediato para guiar a terapia.

As principais causas de lesão neurológica secundária na UTI são hipertensão intracraniana, edema cerebral, crises epilépticas, distúrbios do fluxo sanguíneo cerebral, hipóxia, hipotensão e distúrbios metabólicos. No presente capítulo serão discutidas técnicas invasivas e não invasivas de monitorização neurológica, assim como o papel da monitorização multimodal.

MONITORIZAÇÃO CLÍNICA E ESCALAS NEUROLÓGICAS EM UTI

A monitorização clínica seriada é a principal ferramenta do neurointensivista. Os diversos métodos de monitorização sofrem as falhas de baixa sensibilidade para disfunções neurológicas focais (monitor de PIC, monitor de SjO₂); ou para as disfunções globais ou em sítios distantes do local monitorizado (PtO₂, EEG, microdialise cerebral). A monitorização clínica é capaz de detectar alterações focais ou globais de forma não invasiva, muitas vezes antes de haver modificação nos parâmetros dos monitores invasivos. No entanto, o exame clínico não é perfeito por uma série de fatores: alguns pacientes necessitam de sedativos que mascaram o exame; o exame é examinador-dependente e não é contínuo, levando a erros, inconsistências e detecção tardia de disfunção; e em pacientes muito graves ele pode não ser sensível o suficiente para detectar lesão encefálica adicional quando ela ocorre.

Em decorrência desses fatores, é recomendável que a avaliação seriada em uma UTI neurológica seja realizada por meio de escalas validadas. Essas escalas aumentam a concordância entre examinadores, facilitam a comunicação entre diferentes membros da equipe multiprofissional e ajudam a quantificar modificações nos índices prognósticos após a instituição de manobras terapêuticas. Essas escalas devem ser selecionadas de acordo com a doença que está sendo tratada e com a localização da lesão encefálica. Uma lista das principais escalas utilizadas em neurointensivismo é mostrada na [Tabela 76.1](#).

Tabela 76.1

Principais escalas clínicas utilizadas em neurointensivismo

Indicação	Escalas
Traumatismo craniano	Escala de coma de Glasgow Escala motora Diâmetro pupilar
Acidente vascular cerebral	Escala de acidente vascular cerebral do National Institutes of Health Escala de coma de Glasgow
Hemorragia subaracnoide	Escala de Hunt e Hess Escala da World Federation of Neurosurgeons Escala de Fisher
Traumatismo raquimedular, síndrome de Guillain-Barré, mielopatias agudas	Escala motora

A escala de coma de Glasgow ([Tabela 76.2](#)), introduzida em 1974, permanece ainda como uma das ferramentas de monitorização mais utilizadas em UTIN. É baseada em três itens cuja soma é utilizada como parâmetro de avaliação, variando entre 3 e 15 pontos, é de fácil aplicação e reprodutibilidade, devendo ser registrada sempre a melhor resposta obtida. Sua principal limitação é a análise da resposta verbal em pacientes sedados, com distúrbios de linguagem e em ventilação mecânica.

Tabela 76.2

Escala de coma de Glasgow

Parâmetro	Respostas
Abertura ocular	1. Ausente 2. A estímulo doloroso 3. A estímulo verbal 4. Espontânea
Resposta verbal	1. Ausente 2. Sons ininteligíveis 3. Palavras incompreensíveis 4. Desorientado 5. Normal
Resposta motora	1. Ausente 2. Postura em descerebração 3. Postura em decorticação 4. Retirada inespecífica 5. Localização de estímulos 6. Normal

ESCALA “QUATRO” (FOUR SCORE)

A escala FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness*), proposta como uma alternativa à escala de Glasgow, permite uma melhor avaliação de parâmetros importantes no ambiente da UTIN. A escala tem sido validada em UTI, departamentos de emergência e entre profissionais de enfermagem com reprodutibilidade comparável à da escala de Glasgow e com a vantagem de avaliar respostas em pacientes sob ventilação mecânica e respostas de tronco encefálico. Apresenta quatro itens com respostas de 0 a 4 ([Tabela 76.3](#)).

Tabela 76.3**Escala FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness*)**

Parâmetro	Respostas
Olhos “e” (eye)	0. Abertura ocular ausente 1. Abertura ocular à dor 2. Abertura ocular ao comando 3. Abertura ocular espontânea, mas sem movimentação ocular 4. Abertura ocular espontânea com movimentação ocular
Resposta motora “m”	0. Ausente ou mioclonias generalizadas 1. Resposta extensora 2. Resposta flexora 3. Localiza a dor 4. Mostra polegar, mão fechada ou “símbolo da paz”
Reflexos de tronco “b” (<i>brainstem reflexes</i>)	0. Reflexos pupilar, corneano e tosse ausentes 1. Reflexos pupilar e corneano ausentes 2. Reflexo pupilar ou corneano ausente 3. Anisocoria 4. Reflexos pupilar e corneano presentes
Padrão respiratório	0. Apnéia ou na frequência do ventilador 1. Frequência maior que a do ventilador 2. Ventilação espontânea irregular 3. Ventilação espontânea Cheyne-Stokes 4. Normal

ESCALA DE AVC DO NIH (NIHSS)

Escala utilizada para quantificar déficits neurológicos em pacientes com AVC, sendo utilizada no seguimento evolutivo de deterioração clínica (Tabela 76.4).

Tabela 76.4**Escala de AVC do National Institutes of Health (NIHSS)**

Instrução	Definição da escala
1a. Nível de Consciência O investigador deve escolher uma resposta mesmo se uma avaliação completa é prejudicada por obstáculos, como tubo orotraqueal, barreiras de linguagem, trauma ou curativo orotraqueal. Um 3 é dado apenas se o paciente não faz nenhum movimento (outro além de postura reflexa) em resposta à estimulação do lórax.	0 = Alerta. Responde com entusiasmo. 1 = Não alerta, mas, ao ser acordado por mínima estimulação, obedece, responde ou reage. 2 = Não alerta. Requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados). 3 = Responde somente com reflexo motor ou reações autonômicas, ou totalmente irresponsivo, flácido e areflexo.
1b. Perguntas de Nível de Consciência O paciente é questionado sobre o mês e sua idade. A resposta deve ser correta — não há nota parcial por chegar perto. Pacientes com afasia ou estupor que não compreendem as perguntas irão receber 2. Pacientes incapacitados de falar devido a intubação orotraqueal, trauma orotraqueal, disartria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não secundário à afasia recebem 1. É importante que somente a resposta inicial seja considerada e que o examinador não "ajude" o paciente com dicas verbais ou não verbais.	0 = Responde a ambas as questões corretamente. 1 = Responde a uma questão corretamente. 2 = Não responde a nenhuma questão corretamente.
1c. Comandos de Nível de Consciência O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e então abrir e fechar a mão não parética. Substitua por outro comando de um único passo se as mãos não podem ser utilizadas. É dado crédito se uma tentativa inequívoca é feita, mas não completada devido à fraqueza. Se o paciente não responde ao comando, a tarefa deve ser demonstrada a ele (pantomima) e o resultado, registrado (i.e., segue um, nenhum ou ambos os comandos). Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico, devem ser dados comandos únicos compatíveis. Somente a primeira tentativa é registrada.	0 = Realiza ambas as tarefas corretamente. 1 = Realiza uma tarefa corretamente. 2 = Não realiza nenhuma tarefa corretamente.
2. Melhor Olhar Somente os movimentos oculares horizontais são testados. Movimentos oculares voluntários ou reflexos (oculocéfálicos) recebem nota, mas a prova calórica não é usada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que pode ser sobreposto por atividade voluntária ou reflexa, o escore será 1. Se o paciente tem uma parêntese de nervo parietal isolada (NC III, IV ou VI), marque 1. O olhar é testado em todos os pacientes atéticos. Os pacientes com trauma ocular, curativos, cegueira preexistente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos, e a escolha, feita pelo investigador. Estabelecer contato visual e, então, mover-se perto do paciente de um lado para outro, pode esclarecer a presença de paralisia do olhar.	0 = Normal. 1 = Paralisia parcial do olhar. Este escore é dado quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou parêntese total do olhar. 2 = Desvio forçado ou paralisia total do olhar que não podem ser vencidos pela manobra oculocéfálica.
3. Visual Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente deve ser encorajado, mas, se o olho para o lado do movimento dos dedos, deve ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante serão avaliados. Marque 1 somente se uma clara assimetria, incluindo quadrantanopsia, for encontrada. Se o paciente é cego por qualquer causa, marque 3. Estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver uma extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder à questão 11.	0 = Sem perda visual. 1 = Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3 = Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).
4. Paralisia Facial Pergunte ou use pantomima para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou sorrir e fechar os olhos. Considere a simetria de contração facial em resposta a estímulo doloroso em paciente pouco responsivo ou incapaz de compreender. Na presença de trauma/curativo facial, tubo orotraqueal, esparadrapo ou outra barreira física que obscureça a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.	0 = Movimentos normais simétricos. 1 = Paralisia facial leve (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso). 2 = Paralisia facial central evidente (paralisia facial total ou quase total da região inferior da face). 3 = Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior da face).
5. Motor para Membros Inferiores O membro é colocado na posição apropriada. Extensão do braço a 90° (se sentado). Extensão do braço a 45° (se deitado). É considerada queda se o braço cai antes de 10 segundos. O paciente atético é encorajado através de firmeza de voz e de pantomima, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando com o braço parético. Somente em caso de amputação ou fusão de articulações de ombro ou quadril o escore é 9 e o examinador deve descrever claramente o motivo do 9.	5a. membro superior esquerdo 5b. membro superior direito 0 = Sem queda em 10 s. 1 = Queda em menos de 10 s mas não bate na cama. 2 = Queda em menos de 10 s, bate na cama mas ocorre algum esforço contra a gravidade. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade. Membro despenca. 4 = Nenhum movimento. 9 = Amputado/denega articular.
6. Motor para Membros Inferiores Perna 30° sempre testado deitado. É considerada queda se a perna cai antes de 5 segundos. Somente em caso de amputação ou fusão de articulações de ombro ou quadril o escore é 9 e o examinador deve descrever claramente o motivo do 9.	6a. membro inferior esquerdo 6b. membro inferior direito 0 = Sem queda em 5 s. 1 = Queda em menos de 5 s, mas não bate na cama. 2 = Queda em menos de 5 s, bate na cama mas ocorre algum esforço contra a gravidade. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade. Membro cai imediatamente. 4 = Nenhum movimento. 9 = Amputado/denega articular.

Instrução	Definição da escala
7. Ataxia de Membros Este item é avaliado encontrando-se evidência de uma lesão cerebelar bilateral. Faça o teste com os olhos abertos. No caso de defeito da visual, assegure-se de que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes de indexariz e calcanhar Joelho são realizados em ambos os lados e a ataxia é considerada apenas se for desproporcional à fraqueza. A ataxia é ausente no paciente que não pode compreender ou está hemiplégico. Somente no caso de amputação ou fusão o escore pode ser 9, e o examinador deve descrever claramente a explicação para não graduar. No caso de cegueira, teste tocando o nariz, a partir de uma posição com os braços estendidos.	7a membros superiores 7b membros inferiores 0 = Ausente. 1 = Presente em um membro. 2 = Presente em dois membros. 9 = Amputado/derrame articular.
8. Sensório Sensação ou mímica facial ao beliscar ou retirada do estímulo doloroso no paciente obnubilado ou atáxico. Somente a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é registrada como anormal e o examinador deve testar tantas áreas do corpo (braços [não mãos], pernas, tronco, face) quantas forem necessárias para checar acuradamente uma perda hemissensitiva. Um escore de 2 (grave ou total) deve ser dado somente quando esta perda pode ser claramente demonstrada. Pacientes com estupor e atáxicos irão receber 1 ou 0. O paciente com AVC de tronco que tem perda de sensibilidade bilateral recebe 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico marque 2. Pacientes em coma (questão 1a = 3) recebem arbitrariamente um 2 neste item.	0 = nenhuma perda. 1 = Perda sensorial leve a moderada; a sensibilidade ao beliscar é menos aguda ou é atafada do lado afetado, ou há perda da dor superficial ao beliscar, mas o paciente está ciente de que está sendo tocado. 2 = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.
9. Melhor Linguagem Uma grande quantidade de informações acerca da compreensão será obtida durante as sessões precedentes do exame. O paciente é solicitado a descrever o que está ocorrendo no quadro anexo, a nomear os itens na lista de identificação anexo e a ler a lista de sentenças anexas. A compreensão é julgada a partir destas respostas, assim como das de todos os comandos no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interfere nos testes, peça ao paciente que identifique objetos colocados em suas mãos, repita e produza falas. O paciente intubado deve ser solicitado a escrever uma sentença. O paciente em coma (1a = 3) receberá arbitrariamente escore 3 neste item. O examinador deve escolher um escore no paciente com estupor ou limitação da compreensão, mas um escore 3 somente deve ser utilizado se o paciente é mudo e não segue nenhum dos comandos únicos.	0 = Sem afasia. Normal. 1 = Afasia leve a moderada; alguma perda óbvia da fluência ou da facilidade de compreensão, sem limitação significativa das ideias expressas ou na forma de expressão. A redução da fala e/ou compreensão torna a conversação sobre o material fornecido difícil ou impossível. 2 = Afasia grave; toda comunicação é através de expressões fragmentadas; grande quantidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do ouvinte. O examinador não consegue identificar o que é fornecido pela resposta do paciente. 3 = Mudo, afasia global. Nenhuma fala útil ou compreensão auditiva.
10. Disartria Se acredita que o paciente é normal, uma avaliação adequada da fala é obtida, pedindo-se ao paciente que repita palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser graduada. Somente se o paciente estiver intubado ou tiver outras barreiras físicas à produção da fala deve receber escore 9, e o examinador deve descrever claramente a explicação para não graduar. Não diga ao paciente que ele está sendo testado.	0 = Normal. 1 = Leve a moderada. Pode ser entendido com alguma dificuldade. 2 = Grave. Fala ininteligível. Mudo/artrico. 9 = Intubado ou outra barreira física.
11. Extinção ou Desatenção (antiga negligência) Suficiente informação capaz de identificar negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o paciente tem perda visual, que impede a estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, o escore é normal. A presença de negligência espacial visual ou anosgnosia pode também ser considerada como evidência de negligência. Como a negligência é considerada apenas se presente, o item nunca é testado.	0 = Nenhuma anormalidade. 1 = Desatenção visual, ttil, auditiva, espacial ou pessoal ou extinção à estimulação simultânea bilateral a uma modalidade sensorial. 2 = Profunda hemidesatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta apenas para um lado do espaço.

Nas visitas diárias de avaliação do paciente, deve ficar claro para toda a equipe quais são os parâmetros que devem ser seguidos seriadamente. Por exemplo, em um paciente com infarto cerebelar e risco de efeito de massa, pode-se selecionar os itens mais prováveis de sofrerem modificação na escala de acidente vascular cerebral do NIH (nível de consciência, paresia do olhar, paresia facial e ataxia). Qualquer membro da equipe que detectar alterações nesses itens, seja ele um enfermeiro, fisioterapeuta, fonoaudiólogo ou médico, pode alertar o restante da equipe sobre a necessidade de modificar a conduta terapêutica imediatamente. No exemplo ilustrativo da [Tabela 76.4](#), selecionou-se uma escala específica validada para acidente vascular cerebral e itens específicos da escala fundamentados na localização da lesão encefálica. Essa combinação permite poupar recursos diagnósticos e aumentar a acurácia do exame clínico em uma unidade especializada.

MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) E PRESSÃO DE PERFUSÃO CEREBRAL (PPC)

Método

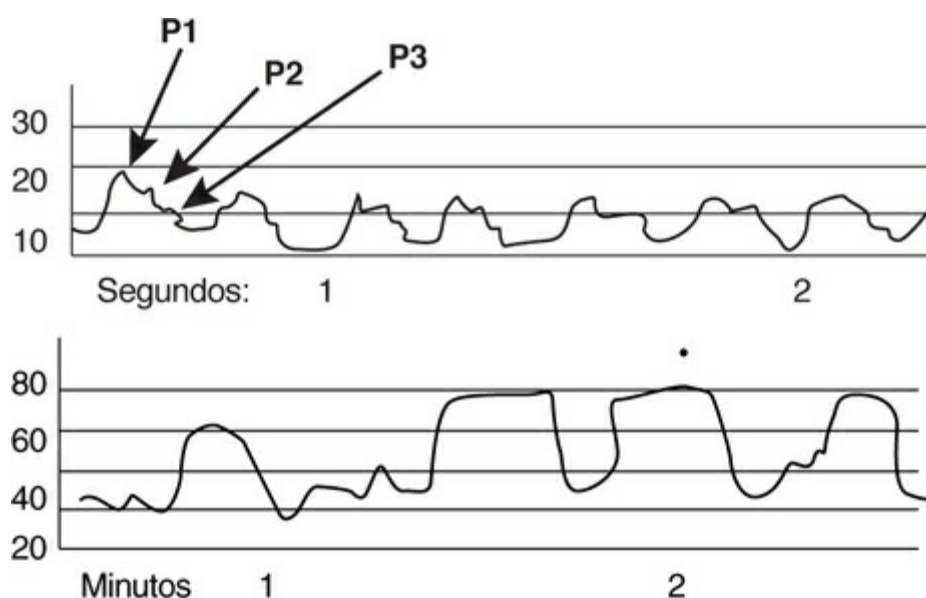
A partir dos trabalhos de Lundberg, na década de 1960, a monitorização da pressão intracraniana

tem se tornado universal no tratamento direcionado por PIC e PPC em pacientes neurocríticos. Análises derivadas de bancos de dados em neurotrauma têm demonstrado piora no prognóstico associada à pressão intracraniana superior a 20 mmHg e episódios de hipoperfusão cerebral. De todos os métodos disponíveis, o cateter de drenagem ventricular externa (DVE) ainda é o padrão-ouro para a monitorização da PIC.

O sistema com DVE permite recalibração *in situ*, e tem a vantagem de permitir drenagem líquórica para controle de PIC, prover análise de líquido cefalorraquidiano para controle de infecção, análise metabólica e terapia intratecal. Outros dispositivos são os sistemas intraparenquimatosos de fibra óptica, e os menos utilizados são os subdurais e extradurais.

Os valores de PIC variam com a idade; porém, em adultos, consideram-se valores normais entre 5 mmHg e 15 mmHg, devendo-se instituir terapêutica para controle da PIC a partir de 20 mmHg. A pressão intracraniana deve ser medida em mmHg, e 1 mmHg = 1,36 cmH₂O.

Curvas normais de PIC apresentam um primeiro pico associado à sístole ventricular, um segundo pico associado ao fechamento da válvula aórtica e um terceiro relacionado a um fluxo anterógrado consistente com a diástole. A diminuição da complacência é associada a aumento da segunda onda e elevação perpetuada da PIC com ondas *plateau* (Figura 76.1).



Ondas “A”/Ondas Platô: Picos de Pressão de 50 a 100 mmHg

FIGURA 76.1 Exemplo de curvas de pressão intracraniana.

A PPC é a diferença entre a pressão arterial média e a pressão intracraniana:

$PPC = PAM - PIC$. A PPC-alvo, em trauma de crânio, deve ser maior que 60 mmHg; valores inferiores estão relacionados a mau prognóstico, e a autorregulação cerebral é mantida com valores entre 50 e 150 mmHg, sendo esta medida um dos determinantes do fluxo sanguíneo cerebral.

INDICAÇÕES

A condição clínica mais estudada em monitorização de PIC é o trauma cranioencefálico: a Brain Trauma Foundation tem formulado diretrizes para a monitorização da PIC. Há evidência nível 2 para pacientes com TCE grave (ECG 3-8) e tomografia de crânio anormal, evidência nível 3 para aqueles com tomografia normal e duas ou mais das seguintes características são notadas na admissão: idade

superior a 40 anos, postura motora anormal ou pressão sistólica inferior a 90 mmHg.

Em outras condições clínicas, indica-se a monitorização de PIC nos seguintes casos:

- Hemorragia lobar ou ganglionar com resposta motora ≤ 4 (ECG) ou desvio da linha média na TC de crânio.
- Encefalite herpética com necrose extensa ou resposta motora ≤ 4 (ECG).
- Hemorragia subaracnoide com hidrocefalia.
- Infarto cerebelar com hidrocefalia.

Nos infartos cerebrais extensos, tem-se documentado o benefício da hemicraniectomia descompressiva na redução da morbimortalidade realizada nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. Nesses casos, a indicação do procedimento ocorre antes de haver elevação da PIC, pela combinação de achados clínicos (alteração do nível de consciência) e tomográficos (efeito de massa, edema e desvio de linha média). A necessidade de monitorização da PIC nessa situação é, portanto, controversa.

RISCOS

As complicações mais frequentes da monitorização da PIC são hemorragia, infecção e mau funcionamento do dispositivo. A incidência depende do tipo de dispositivo, tempo de permanência e técnica de inserção. A frequência de hemorragia é menor que 1% e de infecção de até 1,8%, e os dispositivos intraventriculares acarretam um risco levemente maior de complicações do que os intraparenquimatosos.

MONITORIZAÇÃO DA SATURAÇÃO VENOSA JUGULAR (SjO₂)

A medida da saturação venosa jugular foi uma das primeiras tecnologias desenvolvidas para examinar a demanda metabólica do cérebro lesado. A SjO₂ é um indicador de balanço entre oferta e consumo de O₂, permitindo o cálculo da diferença a-v O₂ e extração de O₂ pelo cérebro. O cateter é posicionado retrogradamente na veia jugular dominante – aquela cuja compressão leva a maior aumento da PIC ou que apresenta o maior forame jugular na tomografia de crânio – na altura da transição de C1-C2 confirmada por radiografia. A medida da SjO₂ pode ser intermitente ou contínua através do transdutor de fibra óptica.

A SjO₂ tem sido usada comumente em pacientes com trauma cranioencefálico, HSA ou para guiar hiperventilação no tratamento da hipertensão intracraniana.

Os valores que definem a variação normal da SjO₂ são motivo de debate; porém, considera-se 50 a 54% a faixa inferior e 75% a faixa superior. A interpretação dos valores anormais são mostrados na [Tabela 76.5](#).

Tabela 76.5

Interpretação das medidas de saturação jugular de oxigênio (SjO₂)

Diminuição da SjO ₂		Aumento da SjO ₂	
Diminuição da oferta de O ₂	Aumento do consumo de O ₂	Aumento da oferta de O ₂	Diminuição do consumo de O ₂
Hipertensão intracraniana, diminuição da pressão de perfusão cerebral, hipocapnia, hipotensão, vasospasmo, hipoxia, anemia, hemorragia, sepse	Hipermetabolismo, hipertermia, dor, crises	Diminuição da PIC, aumento de pressão de perfusão, hipercapnia, hiperoxia, hipertensão sistêmica, drogas vasodilatadoras, malformação arteriovenosa	Coma, hipotermia, infarto cerebral, drogas sedativas, morte encefálica

A principal limitação da medida de SjO_2 é a baixa sensibilidade para detecção de isquemia focal. São necessários, em média, 170 mL de tecido cerebral isquêmico para haver uma redução da saturação abaixo de 50%. Posicionamento errado da cabeça, microtrombos na ponta do cateter e necessidade de recalibrações frequentes diminuem o tempo útil de permanência do dispositivo.

OXIMETRIA TECIDUAL CEREBRAL (PTO₂)

A oximetria tecidual cerebral tem sido utilizada em traumas cranianos graves, HSA, encefalites e neurocirurgias. É considerada uma ferramenta na exploração de mecanismos de oxigenação tecidual em lesão cerebral. Os principais fatores que influenciam a medida de PtO_2 são:

- Pressão parcial arterial de oxigênio
- Fluxo sanguíneo cerebral
- Barreiras teciduais à difusão de O_2
- CO_2 arterial
- Pressão intracraniana
- Pressão de perfusão cerebral

A técnica inclui a introdução de um microsensor no parênquima cerebral, desenvolvido a partir da modificação de sensores desenhados para monitorização intra-arterial. Vale ressaltar que se trata de um monitor cuja informação é gerada a partir de um ponto específico no parênquima cerebral, que pode representar tecido sob risco ou não de isquemia.

Valores normais ou limites de oximetria tecidual não têm sido estabelecidos em humanos saudáveis. Estudos em animais têm estabelecido como normais valores entre 25 e 30 mmHg; valores entre 15 e 20 mmHg podem indicar oligoemia e valores inferiores a 10 mmHg se correlacionam com isquemia.

As principais limitações desta técnica são:

- É um monitor de tensão focal de oxigênio e não um indicador global.
- Deve-se ter especial atenção na escolha da localização do sensor.
- Sua interpretação complexa, não havendo ainda consenso no manejo guiado por ele.

OXIMETRIA CEREBRAL TRANSCRANIANA – ESPECTROSCOPIA PRÓXIMA AO INFRAVERMELHO

A oximetria cerebral transcraniana é um método não invasivo usado para observar alterações na oxigenação cerebral regional, através de optodos colocados a uma distância de 4 a 6 cm no escalpo. Baseia-se no princípio de que os raios próximos à faixa do infravermelho (700 a 1.000 nm) atravessam o escalpo, crânio e parênquima cerebral, além de ser absorvido de forma diferente por oxiemoglobina, deoxiemoglobina e enzimas da cadeia respiratória mitocondrial. A diferença na absorção das moléculas de hemoglobina é utilizada para estimar a saturação de O_2 e a da cadeia respiratória para estimar o metabolismo celular.

São considerados valores normais de SO_2 entre 60 e 75%. Limiares isquêmicos ainda não foram acuradamente definidos nem validados. Limiares obtidos de modelos animais de SO_2 de 35% por 2 a 3 horas se correlacionaram com isquemia irreversível. Esta técnica tem sido utilizada na monitorização de cérebros normais em cirurgia cardíaca e procedimentos endovasculares, como medida de autorregulação e estudos funcionais. Devido à distorção dos tecidos, sua aplicação em TCE é limitada, mas é utilizada em pacientes com tomografia de crânio inicial normal.

A principal limitação do método é a falta de padronização das tecnologias e algoritmos para avaliar a

oxigenação cerebral em diferentes estudos. Há limitação da técnica em tecidos já lesados (trauma) e dificuldade em diferenciar a contribuição relativa dos compartimentos arterial, venoso e capilar. Alguns autores consideram a oximetria cerebral transcraniana uma tecnologia promissora ainda não transformada em ferramenta clínica útil.

MICRODIÁLISE CEREBRAL

A microdiálise é uma técnica desenvolvida há 30 anos, minimamente invasiva, de análise química de fluidos teciduais. Atualmente é realizada de rotina em pesquisa com animais, nas áreas de fisiologia e farmacologia. Na microdiálise cerebral, a técnica é utilizada para detectar alterações neuroquímicas indicativas de lesão primária ou secundária. O cateter a ser utilizado é o de 0,6 mm, que deve ser inserido em áreas não lesadas do cérebro sujeitas à isquemia, como áreas de vasospasmo ou penumbra. Os marcadores mensurados são categorizados na [Tabela 76.6](#).

Tabela 76.6
Marcadores monitorizados através da microdiálise cerebral

Classe dos marcadores	Nome dos marcadores
Marcadores de metabolismo energético	Glicose, lactato*, piruvato, adenosina, xantina
Neurotransmissores	Glutamato, aspartato, ácido γ-aminobutírico (gaba)
Marcadores de lesão tecidual e inflamação	Glicerol, potássio, citocinas
Substâncias exógenas	Drogas administradas

* A relação lactato/piruvato é melhor marcador de isquemia do que o lactato isolado.

Os principais estudos com microdiálise fazem parte das linhas de pesquisa em hemorragia subaracnoide e TCE. Na HSA, estudos demonstraram que a relação lactato/piruvato até o quarto dia tem correlação significativa com o prognóstico. O lactato e o glutamato podem ser os mais sensíveis e precoces marcadores de isquemia incipiente em vasospasmo, e essas alterações metabólicas precedem o aumento de velocidade no Doppler transcraniano.

Em estudos com TCE, foi documentado que a razão lactato/piruvato reflete o estado oxidativo do tecido cerebral e, portanto, a gravidade da isquemia. Há uma grande diferença entre áreas normais e pericontusionais. Níveis elevados de glutamato se associaram a elevações sustentadas de PIC e pior prognóstico ([Tabela 76.7](#)).

Tabela 76.7
Níveis dos principais metabólitos mensurados na microdiálise cerebral em áreas cerebrais normais e lesadas no traumatismo cranioencefálico

Metabólito	Níveis normais	Níveis fatais
Glicose	1,7	0,1
Lactato	2,9	8,9
Piruvato	166	31
Lactato/piruvato	23	458
Glicerol	82	573
Glutamato	16	381

Em ambas as situações, a microdiálise associada a outras técnicas de neuromonitorização auxilia terapias direcionadas à prevenção de lesão isquêmica secundária.

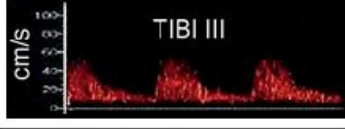
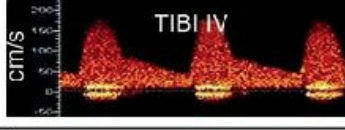
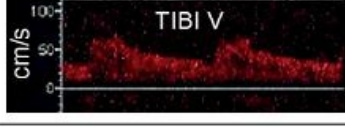
DOPPLER TRANSCRANIANO

O Doppler transcraniano é o único método não invasivo de neuroimagem, em tempo real, para avaliação das características do fluxo sanguíneo cerebral. O método é considerado “o estetoscópio do neurologista”. Como desvantagens, é examinador-dependente e 10 a 15% dos pacientes apresentam janela temporal inadequada, mais comumente negros, asiáticos e mulheres idosas.

O Doppler transcraniano pode ser útil para caracterizar a patência e estenoses das artérias em torno do polígono de Willis, verificar a ocorrência de microêmbolos e avaliar o estado funcional do polígono de Willis. Em neurointensivismo, as principais indicações são: avaliar a patência, recanalização e reoclusão das artérias cerebrais na trombólise para o AVC isquêmico; monitorizar a ocorrência de vasospasmo após a hemorragia subaracnoide; avaliar sinais indiretos de hipertensão intracraniana; e avaliar sinais de parada circulatória cerebral, como método auxiliar no diagnóstico de morte encefálica.

O sistema de graduação de fluxo TIBI (*Thrombolysis In Brain Ischemia*) foi desenvolvido para avaliar fluxo residual e dissolução de trombos em tempo real. O grau do TIBI se correlaciona com a gravidade e mortalidade do AVCI, assim como com recanalização e evolução clínica ([Tabela 76.8](#)).

Tabela 76.8
Classificação TIBI

TIBI 0 – ausente	Sem sinal de fluxo	
TIBI I – mínimo	Espículas sistólicas de duração e velocidade variáveis	
TIBI II – atenuado	Aceleração de fluxo sistólico achatada, $IP < 1,2$	
TIBI III – amortecido	Aceleração de fluxo sistólico normal, diminuição $\geq 30\%$ da VM em comparação com o controle	
TIBI IV – estenótico	$Vm \geq 80$ cm/s, diferença de velocidade $> 30\%$ em relação ao controle, sinais de turbulência	
TIBI V – normal	Curvas semelhantes entre os lados normal e afetado, diferença $< 30\%$ em relação ao controle	

O vasospasmo é uma complicação sintomática em mais de 30% dos pacientes após HSA. Causa isquemia por diminuição do fluxo sanguíneo em troncos proximais e ramos distais das artérias intracranianas, com significativa contribuição para morbimortalidade. Os valores de sensibilidade e especificidade do DTC para vasospasmo são mostrados [Tabela 76.9](#).

Tabela 76.9

Sensibilidade e especificidade do DTC para vasospasmo em diferentes artérias

Vaso	Sensibilidade	Especificidade
Artéria cerebral anterior	20%	
Artéria cerebral média	60 a 80%	95%
Artéria vertebral	44%	88%
Artéria basilar	77%	79%

Embora critérios quantitativos tenham sido estudados, a graduação da gravidade do vasospasmo permanece difícil, devendo, portanto, ser individualizada. O DTC realizado diariamente pode detectar alterações consideráveis em velocidade e pulsatilidade.

O vasospasmo proximal resulta em elevação focal ou difusa da velocidade média, sem aumento da velocidade dos vasos extracranianos. (Índice de Lindegaard = VM de ACM/ VM de ACI > 3.) O vasospasmo distal produz aumento de resistência traduzido por um índice de pulsatilidade > 1,2 (Tabela 76.10).

Tabela 76.10

Crítérios de vasospasmo no DTC

	Leve	Moderado	Grave
Velocidade média – ACM	100 a 120 cm/s	120 a 200 cm/s	> 200 cm/s
índice de Lindegaard	< 3	3- 6	> 6
Grau de estenose	< 25%	25 a 50%	> 50%

Têm sido descritas relações entre DTC, pressão de perfusão cerebral e pressão intracraniana. Um trabalho descreveu um valor preditivo positivo de 94% para PPC < 60 mmHg.

Relatos de diminuição da velocidade diastólica estão relacionados a aumento da PIC e diminuição da PPC, traduzidos por um aumento progressivo do índice de pulsatilidade.

Índice de pulsatilidade (IP) > 1,2 associado a alterações da velocidade diastólica final está relacionado a aumentos da pressão intracraniana difusa ou focal, enquanto IP > 2 com fluxo ausente em todas as artérias está relacionado a aumentos extremos da PIC ou parada circulatória cerebral.

MONITORIZAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA CONTÍNUA

Crises epilépticas são uma forma de insulto secundário em pacientes neurocríticos, estando associadas a maior gravidade e pior prognóstico. Dados em trauma craniano moderado a grave mostraram incidência em torno de 20%, sendo episódios não convulsivos responsáveis por metade dos casos. A prevalência de crises eletrográficas em pacientes neurocríticos varia de 19 a 50%. O EEG é o único método para o diagnóstico desses episódios, além de permitir o diagnóstico diferencial de movimentos involuntários não epilépticos. Pacientes com diminuição do nível de consciência persistente devem ser avaliados para a possibilidade de estado de mal não convulsivo (Tabela 76.11).

Tabela 76.11**Indicações para monitorização com EEG contínuo**

Indicação	Diagnóstico diferencial
Detectar crises subclínicas	Alteração do nível de consciência após lesão supratentorial ou de causa inexplicada, após estado de mal epilético
Movimentos involuntários	Movimentos repetitivos, abalos, nistagmo, desvio do olhar, distúrbio autonômico (taquicardia ou hipertensão)
Avaliação do nível de sedação	Manejo de surto-supressão em coma induzido
Deteção de isquemia	HSA, durante e após neurocirurgia vascular
Prognóstico	

Devido à presença de vários estímulos e dispositivos, o ambiente da UTI é desafiador para realização de EEG. Autores sugerem o uso concomitante de vídeo em estudos de EEG contínuo.

REFERÊNCIAS

Barazangi N, Hemphill I C, Advanced cerebral monitoring in neurocritical care. *Neurology Indian (California)* 2008 Oct-Nov; 56.

Bekar, A, Doğan, S, Abas, F, Caner, B, Korfali, G, Kocaeli, H, et al. Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with a fiberoptic device. *Journal of Clinical Neuroscience (Bursa, Turkey)*. 2009; 236–240.

Bellander, BM, Cantais, E, Enblad, P, et al. Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med*. 2004; 30(12):2166–2169. [Dec].

Bhatia, A, Gupta, AK. Neuromonitoring in the intensive care unit. Cerebral oxygenation monitoring and microdialysis. *Intensive Care Med (Cambridge)*. 2007; 33:1322–1328. [May].

Bratton, SL, Chestnut, RM, Ghajar, J, et al. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma*. 2007; 24(Suppl 1):59–64.

Czosnyka, M, Matta, BF, Smielewski, P, Kirkpatrick, PJ, Pickard, JD. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg*. 1998; 88(5):802–808. [May].

Demchuk, AM, Burgin, WS, Christou, I, Felberg, RA, Barber, PA, Hill, MD, Alexandrov, AV. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001; 32(1):89–93.

Iyer, VN, Mandrekar, JN, Danielson, RD, Zubkov, A. Y., Elmer, J. L., Wijdicks, E. F. Validity of the four score coma scale in the medical intensive care unit. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(8):694–701. [Aug].

Jette, N, Hirsch, LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in critically ill patients. *New york, United States: Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2005; 5:312–321.

Kim, DH, Dunn, IF, Ellegala, DB, Litvack, ZN. Neuromonitoring in neurological critical care. *Neurocritical*

Care (Boston). 2006; 4:83–92.

Kim, MN, Durduran, T, Frangos, S, Edlow, BL, Buckley, EM, Moss, HE, et al. Noninvasive measurement of cerebral blood flow and blood oxygenation using near-infrared and diffuse correlation spectroscopies in critically brain-injured adults. *Neurocrit Care (Philadelphia)*. 2010; 12:173–180. [Nov].

Padayachy, LC, Figaji, AA, Bullock, MR. Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era. *Cape Town, South Africa: Childs Nerv Syst*. 2010; 26:441–452. [Nov].

Rohlwink, UK, Figaji, A. Methods of monitoring brain oxygenation. *Childs Nerv Syst (Cape Town, South Africa)*. 2010; 26:453–464. [Nov].

Rossi, S, Buzzi, F, Paparella, A, Mainini, P, Stocchetti, N. Complications and safety associated with ICP monitoring: a study of 542 patients. *Acta Neurochir*. 1998; 71:91–93. [Suppl].

Sloan, MA, Alexandrov, AV, Tegeler, CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 62:1468–1481.

Stead, LG, Wijdicks, EF, Bhagra, A, Kashyap, R, Bellolio, MF, Nash, DL, Enduri, S, Scheers, R, William, B. Validation of a new coma scale, the four score, in the emergency department. *Neurocrit Care*. 2009; 10(1):50–54.

Tisdall, MM, Smith, M. Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. *British Journal of Anaesthesia (London)*. 2007; 99(1):61–67. [Jun].

Tsivgloulis, G, Alexandrov, AV, Sloan, MA. Advances in transcranial Doppler ultrasonography. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009.

Tsivgloulis, G, Sharma, VK, Lao, AY, Malkoff, MD, Alexandrov, AV. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2007; 38(4):1245–1249. [Apr].

Ungerstedt, U, Rostami, E. Microdialysis in neurointensive care. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(18):2145–2152.

Vahedi, K, Hofmeijer, J, Juettler, E, Vicaut, E, George, B, Algra, A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet Neurology*. 2007; 6:215–222.

Vespa, M, Nuwer, MR, Nenov, V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*. 1999; 91(5):750–760. [Nov].

Wijdicks, EF, Bamlet, WR, Maramattom, BV, Manno, EM, McClelland, RL. Validation of a new coma scale: the four score. *Ann Neurol*. 2005; 58(4):585–593. [Oct].

Wijdicks, EF. Clinical scales for comatose patients: the Glasgow coma scale in historical context and the new four score. *Rev Neurol Dis*. 2006; 3(3):109–117. [Summer Review].

Wolfe, TJ, Torbey, MT. Management of intracranial pressure. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009; 9:477–485.

CAPÍTULO 77

Hemorragia Subaracnóidea

Arnaldo Alves da Silva

Hemorragia subaracnóidea (HSA) é o extravasamento de sangue dentro do espaço subaracnoide após algum evento vascular ou traumático. Tem uma incidência de 25 a 30 mil casos nos Estados Unidos, correspondendo a 5% de todos os acidentes vasculares cerebrais. Cerca de 80% são causados por aneurismas cerebrais, localizados geralmente na bifurcação das artérias do polígono de Willis, mais frequentemente na circulação anterior. A incidência aumenta com a idade, com picos entre os 40 e 60 anos. Merece ainda destaque na prática médica devido às altas taxas de morbidade e mortalidade, chegando a 45% dos casos ([Inagawa et al., 2000](#); [Bederson et al., 2009](#)).

As causas são espontâneas e traumáticas. Como causas espontâneas podemos citar as rupturas de aneurismas saculares e as malformações arteriovenosas (MAV). As causas incomuns são malformações arteriovenosas durais, neoplasias, aneurismas infectados e trombozes venosas cerebrais ([Inagawa, Shibukawa et al., 2000](#)).

Os fatores de risco relacionados são hipertensão arterial sistêmica (HAS), gênero feminino, tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas (cocaína). Apresenta maior predisposição em pacientes com histórico familiar positivo para sangramento. Para pacientes que já tiveram sangramento, existe uma possibilidade de 1 a 2% de formação de novos aneurismas tardiamente ([Kojima, Nagasawa et al., 1998](#)).

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

A queixa mais comum relatada pelos pacientes refere-se a um quadro de início súbito de cefaleia, referida como sendo a pior cefaleia da sua vida ([Edlow, 2005](#)). A cefaleia sentinela também é relatada em 20% dos casos, aparecendo cerca de 2 a 8 semanas antes de romper o aneurisma. Sinais de alerta incluem perda transitória da consciência, náuseas e vômitos, fotofobia e dor na nuca ([Edlow e Caplan, 2000](#)).

A maioria dos aneurismas é assintomática até romperem, mas alguns podem causar alterações clínicas quando começam a crescer e provocar efeitos expansivos dentro do cérebro e/ou compressões de nervos cranianos, mais comumente o III par craniano (nervo oculomotor) nos aneurismas da artéria comunicante posterior ([Mori, Kasuga et al., 2004](#)).

DIAGNÓSTICO

Tomografia computadorizada do crânio (TCC) sem contraste pode evidenciar cerca de 98 a 100% de sensibilidade nas primeiras 24 horas, mas essa sensibilidade rapidamente cai à medida que o sangue é reabsorvido no espaço subaracnóideo: 93% em até 24 horas, 57 a 85% em até seis dias ([Van Gijn e Van Dongen, 1982](#); [Edlow e Caplan, 2000](#)). Além de confirmar o diagnóstico, pode mostrar outros achados, como hidrocefalia e/ou hematomas com ou sem efeito de massa ([Figura 77.1](#)). A quantidade

de sangue no espaço subaracnóideo guarda relação com o risco de vasospasmo. O uso de escalas é recomendado, sendo as mais frequentemente utilizadas apresentadas na [Tabela 77.1](#). Para graduar esse sangramento utiliza-se a escala de Fisher. A escala de Hunt e Hess é utilizada para prever risco de morte e incapacidades. A mortalidade está fortemente associada à quantidade de sangue cerebral e ao maior valor nas escalas de graduação ([Hunt e Hess, 1968](#); [Hunt e Kosnik, 1974](#)).

Tabela 77.1

Escalas usadas em hemorragia subaracnóidea

A. World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS)

- I ECGI 15, sem déficit
- II ECGI 13 – 14, sem déficit motor
- III ECGI 13 – 14, com déficit motor
- IV ECGI 7 – 12, com ou sem déficit motor
- V ECGI 3 – 6

B. Escala de Hunt e Hess

- I Assintomático ou cefaleia leve
- II Cefaleia moderada a grave, rigidez nuchal, com ou sem paresia de nervos cranianos
- III Confusão, letargia, ou sinais focais leves
- IV Estupor e/ou hemiparesia
- V Comatoso e/ou postura extensora

C. Escala de Fisher (grupos baseados em achados tomográficos)

- 1. Tomografia normal. Baixo risco de vasospasmo
- 2. HSA difusa sem camadas verticais de sangue > 1 mm. Risco intermediário de vasospasmo.
- 3. Coleção densa de sangue formando camadas verticais > 1 mm. Alto risco de vasospasmo.
- 4. Hemorragia intracerebral ou intraventricular na ausência de hemorragia subaracnóidea. Baixo risco de vasospasmo.

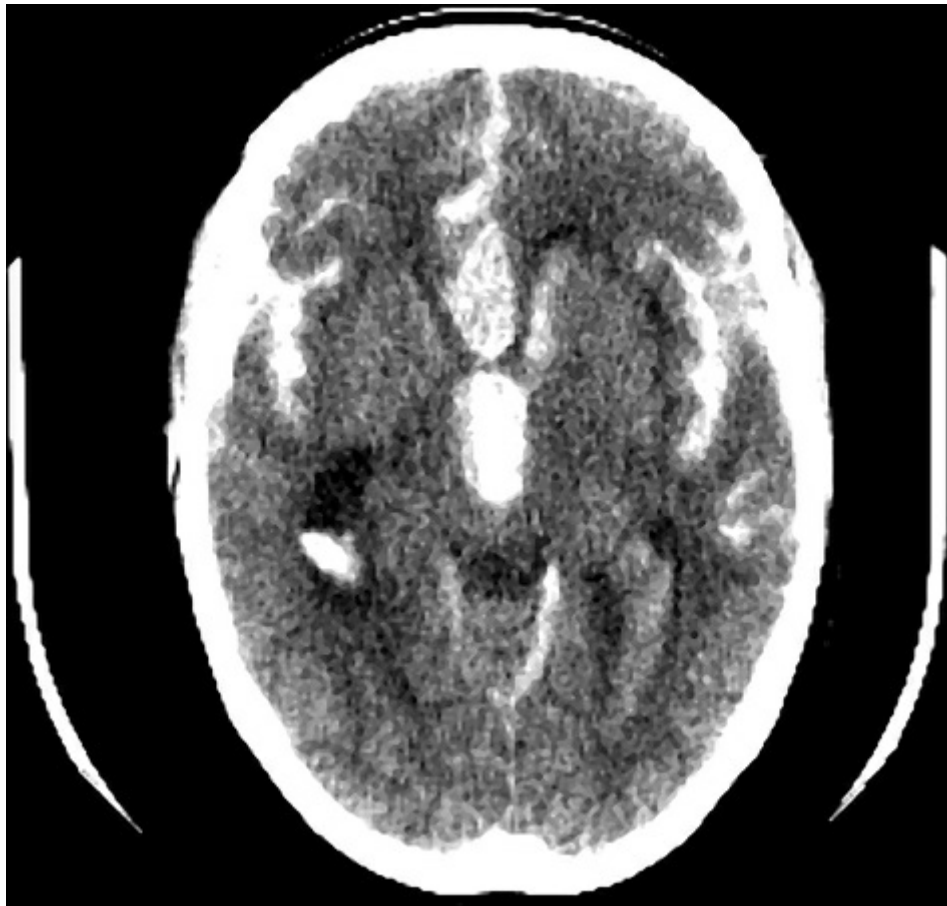


FIGURA 77.1 Exemplo de tomografia computadorizada não contrastada do crânio mostrando hemorragia subaracnóidea e hidrocefalia por ruptura de aneurisma da artéria comunicante anterior.

Todos os pacientes que têm suspeita clínica não confirmada com tomografia cerebral simples devem se submeter a uma punção lombar. Aspecto xantocrômico pode ser visto em até 4 a 6 horas após o evento e persiste por cerca de duas semanas. Presença de hemácias não inclui ou exclui HSA ([Majed, Zephir et al., 2009](#)).

A ressonância magnética é muito limitada na fase aguda devido às alterações clínicas presentes na fase inicial da doença e à intolerância dos pacientes devido à maior duração do exame quando comparado à TCC. A sequência FLAIR é a mais sensível para detectar hemorragia subaracnóidea, e a sequência de angiorressonância apresenta sensibilidade de 85 a 100% em aneurismas com mais de 5 mm, mas decresce 56% para aneurismas menores. O método é mais útil na averiguação de causas incomuns de HSA ([Huston, Nichols et al., 1994](#)).

A realização de angiotomografia cerebral pode ajudar no diagnóstico de aneurismas e vem melhorando à medida que a tecnologia rapidamente avança nesta área. Esse exame oferece alta sensibilidade para encontrar aneurismas com mais de 5 mm (95 a 100%); para aneurismas menores, essa sensibilidade decresce em 64 a 83. Todos esses fatores dependem da experiência do examinador e da qualidade técnica do procedimento. Outra aplicação recente é na detecção de vasospasmo grave ([Korogi, Takahashi et al., 1999](#); [Anderson, Ashforth et al., 2000](#)).

A realização de arteriografia cerebral por cateter endovascular é um procedimento de grande importância na abordagem dos aneurismas cerebrais. Trata-se de exame considerado invasivo, mas de alto valor diagnóstico (padrão-ouro) e com possibilidade de definir diagnóstico e realizar tratamento dos aneurismas, e excelente para encontrar aneurismas com menos de 5 mm. Alguns exames com resultados negativos na fase inicial podem ser seguidos, no prazo de sete dias, diante da possibilidade

de se encontrar aneurismas (1 a 2%). (Forster, Steiner *et al.*, 1978)

Segundo orientações do AHA/ASA, deve-se realizar TCC em todos os casos suspeitos de ruptura de aneurismas (classe 1, nível de evidência B) e punção lombar com análise do líquido cefalorraquidiano em todos os casos que não tiveram diagnóstico confirmado pela TCC (classe 1, nível de evidência B). A arteriografia cerebral deve ser realizada em todos os casos confirmados de HSA para melhor diagnóstico dos aneurismas e suas relações anatômicas (classe 1, nível de evidência B) (Bederson, Connolly *et al.*, 2009).

CONDUTAS INICIAIS

Todos os pacientes admitidos em centros de urgência/emergência com suspeita de rompimento de aneurismas devem ser avaliados quanto ao nível de consciência pela escala de coma de Glasgow (ECG) e pela classificação da World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) (Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale, 1988; Teasdale, Drake *et al.*, 1988).

Todos os pacientes devem ser avaliados em relação aos dados vitais, como frequência cardíaca, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio, temperatura, glicemia. Todos devem contar com monitorização multiparamétrica para controle dos dados vitais.

Em casos mais graves, que apresentam rebaixamento do sensório com ECG < 8 e ou agitação importante, devemos proceder a uma intubação orotraqueal com sequência rápida sem comprometer os níveis pressóricos, evitando hipotensão, descontrole de oxigenação e possibilidade de arritmias cardíacas.

O controle da pressão arterial é de extrema importância nesta fase. A autorregulação cerebral está limitada nesta fase inicial. A hipertensão pode fazer aumentar a pressão intracraniana (PIC) e favorecer ressangramento do aneurisma. Hipotensão também pode diminuir a pressão de perfusão cerebral (PPC) e provocar lesões isquêmicas. Níveis tensionais controlados com pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 160 mmHg e pressão arterial média entre 90 e 110 mmHg ajudam a manter o fluxo da circulação colateral e evitam novos sangramentos. Deve-se manter a PPC entre 70 e 80 mmHG (Stornelli e French, 1964; Rose e Mayer, 2004), submeter todos os pacientes à realização de TCC e aplicar as escalas de graduação de Fisher, Hunt e Hess ou WFNS (Hunt e Hess, 1968; Hunt e Kosnik, 1974).

Todos os pacientes com HSA podem ter alterações de ritmo cardíaco, função miocárdica e edema pulmonar. Todas essas alterações resultam da hiperativação do sistema simpático e liberação de catecolaminas na corrente sanguínea.

Os problemas cardiovasculares dependem da gravidade da HSA e de problemas clínicos prévios do paciente. O diagnóstico dos problemas cardiovasculares pode ser seguido pelo exame ecocardiográfico e por marcadores enzimáticos cardíacos.

O exame de troponina é um marcador sensível mas pouco específico da disfunção miocárdica nesta doença. O acompanhamento com *brain natriuretic peptide* pode indicar alteração miocárdica e hipotalâmica (Mayer, Lin *et al.*, 1999; Bruder, 2007).

VASOSPASMO

Vasospasmo cerebral é a principal complicação tardia temida nos pacientes com HSA e está relacionado ao desenvolvimento de incapacidades/sequelas permanentes em 20 a 30% dos casos e associado ao pior prognóstico (Kassell, Boarini *et al.*, 1981). Os fatores determinantes ao aparecimento do vasospasmo seriam liberação de oxiemoglobina pelas hemácias lesadas com liberação de radicais

livres e influxo de cálcio para dentro dos vasos causando contração do vaso, presença de tromboxano A2, leucotrienos e histaminas no líquido cefalorraquidiano e redução do óxido nítrico (Komotar, Zacharia *et al.*, 2007).

O maior preditor de complicação seria a quantidade de sangue no espaço subaracnóideo, quantificado pela escala de Fisher (Fisher, Kistler *et al.*, 1980). Cerca de 30 a 70% dos pacientes apresentam o primeiro sinal de vasospasmo nos primeiros 3 a 5 dias após o evento. Maior comprometimento ocorreria entre 5 e 14 dias, reduzindo gradualmente até três semanas.

O exame clínico do paciente apresenta alta sensibilidade e baixa especificidade, demonstrando um novo déficit focal de instalação subaguda (Longstreth, Nelson *et al.*, 1993). O aparecimento de déficits novos após as primeiras 24 horas do sangramento em paciente com aneurisma tratado sugere fortemente a presença de vasospasmo. Os sintomas geralmente se referem ao território arterial dos vasos próximos aos coágulos cerebrais e se assemelham a um acidente vascular cerebral de instalação mais lenta, mas podem ocorrer em territórios arteriais distantes do local do aneurisma roto. Outros apresentam alterações de sinais e sintomas como náuseas e vômitos, piora da cefaleia, febre, elevação de PAM e hiponatremia. Pacientes comatosos devem ser seguidos cuidadosamente com alto nível de suspeição de vasospasmo.

O Doppler transcraniano (DTC) é o exame mais indicado para acompanhamento dos pacientes com a finalidade de detectar vasospasmo (alto valor preditivo positivo) (White e Venkatesh, 2006; Gonzalez, Boscardin *et al.*, 2007). É um exame realizado pela técnica do ultrassom, medindo indiretamente o fluxo sanguíneo dos ramos mais calibrosos do polígono de Willis. Com ele detectamos as velocidades de pico sistólico, velocidades médias e índice de pulsatilidade (IP), que determina a resistência dos vasos analisados.

Para a detecção de vasospasmo ao DTC de circulação anterior recomenda-se o índice de Lindegaard, estimado pela velocidade média da artéria cerebral média (ACM) dividida pela velocidade média da artéria carótida interna (ACI). Valores acima de 3 sugerem vasoespasmo leve; 4 a 6 moderado; e acima de 6, grave (Lindegaard, Nornes *et al.*, 1989).

Para a detecção de vasospasmo em circulação posterior podemos utilizar o índice de relação de Soustiel, que determina a relação entre a velocidade média da artéria basilar sobre a velocidade média da artéria vertebral extracraniana. Considera-se vasospasmo para valores acima de 2, sendo grave para valores acima de 3 (Soustiel, Shik *et al.*, 2002).

As principais limitações ao uso de DTC ocorrem em mulheres mais idosas devido à janela óssea ruim, baixa sensibilidade para ACA, incapacidade de avaliação de vasos distais, impedimento de passagem de sonar próximo às áreas de clipe/Coil e hipertensão intracraniana (HIC), que pode mascarar vasoespasmo. O aumento de velocidades pode também indicar alteração do débito cardíaco (Suarez, Qureshi *et al.*, 2002).

A angiotomografia cerebral pode superestimar vasoconstrição, é mais bem usada para descartar possibilidade de vasospasmo e para triar para o exame invasivo. Evidencia melhor os aneurismas com mais de 5 mm de diâmetro (Gonzalez, Boscardin *et al.*, 2007).

A utilização de RM cerebral é limitada devido aos fatores agravantes do paciente, como agitação ou necessidade de ventilação mecânica. É melhor para avaliar controle do dano cerebral com determinação das áreas de isquemias cerebrais e correlacionar com sequelas definitivas. O papel do EEG é limitado aos centros que dispõem de monitorização contínua, possibilitando verificar alterações nos locais de menor fluxo sanguíneo cerebral (FSC).

Quando confirmado o diagnóstico de vasospasmo por exames, ou mesmo diante de suspeita clínica, devemos iniciar a terapia dos três Hs, que consiste em manter o paciente com hipertensão, hemodiluição e hipervolemia (classe IIa, nível de evidência B) (Bederson, Connolly *et al.*, 2009). Essas três medidas terapêuticas ocasionariam aumento do FSC, podendo assim evitar o surgimento de

vasospasmo. Alguns estudos parecem demonstrar que a hipertensão induzida seria a maior responsável no aumento do FSC. O benefício da terapia dos três Hs não foi verificado quando utilizado profilaticamente ([Dankbaar, Slooter et al., 2010](#)).

Deve-se fazer um manejo cuidadoso da hipervolemia em pacientes com baixo débito cardíaco ou portadores de insuficiência renal com limitações de volume. Por outro lado, deve-se evitar hipovolemia nestes pacientes. Considera-se como pressão venosa central (PVC) ideal valores entre 8 e 12 mmHg ([Komotar, Zacharia et al., 2007](#)). Hemodiluição é bem tolerada até hematócrito de 30, hemotransfusão está relacionada ao mau prognóstico dos pacientes ([Crowley, Medel et al., 2008](#)).

O uso de nimodipina (bloqueador de canal de cálcio) na dose de 60 mg de 4/4h é recomendado no tratamento inicial da HSA até o 21^o dia. Seu mecanismo de ação não foi ainda bem elucidado. Entretanto, não foi demonstrado controle eficaz na incidência de vasospasmo ([Allen, Ahn et al., 1983](#)). Pode reduzir os sintomas neurológicos associados ao vasoespasmo e à probabilidade de se encontrar lesões isquêmicas nos exames tomográficos ([Schmid-Elsaesser, Kunz et al., 2006](#)). Seu benefício maior foi encontrado no prognóstico funcional e mortalidade ao final de 28 dias (classe 1, nível de evidência A) ([Barker e Ogilvy, 1996](#); [Bederson, Connolly et al., 2009](#)).

Nos pacientes que não respondem clinicamente ao tratamento dos três Hs, deve-se rapidamente (nas primeiras duas horas) considerar o tratamento endovascular com vasodilatadores e/ou angioplastia do vaso lesado (classe IIb, nível de evidência B) ([Bederson, Connolly et al., 2009](#)).

A angioplastia é um procedimento mais definitivo, no qual raramente há recorrência. O procedimento não é isento de complicações, podendo ocorrer oclusão do vaso, ruptura, dissecação, tromboembolismo e formação de novos aneurismas. Também é limitado aos vasos de maior calibre. Sua execução nesta fase, apesar da melhora clínica do paciente e provável redução na mortalidade hospitalar, ainda precisa de mais estudos ([Johnston, Dudley et al., 1999](#); [Johnston, Gress et al., 1999](#)). Todos os pacientes devem ser seguidos com exames tomográficos e novas arteriografias ([Farb, Nag et al., 2005](#)). As drogas vasodilatadoras mais comumente usadas durante o procedimento endovascular incluem papaverina, nimodipina, verapamil e nicardipina ([Badjatia, Topcuoglu et al., 2004](#); [Hanggi, Turowski et al., 2008](#)). O uso de milrinona pode também ser útil nesses casos. A papaverina exige uma maior atenção devido ao risco de elevar a PIC após o procedimento. Esses pacientes deveriam ter a pressão intracraniana (PIC) monitorizada ([Hoh e Ogilvy, 2005](#)).

O uso de sulfato de magnésio é outro aliado no controle do vasospasmo. Seu efeito seria inibir a liberação de aminoácidos excitatórios, bloquear os receptores de glutamato NMDA e a inibição não competitiva dos canais de Ca. Sua resposta terapêutica seria reduzir a frequência de infarto cerebral sintomático, diminuir a probabilidade de ocorrer pior prognóstico e aumentar o melhor prognóstico neurológico ([Van Den Bergh, Algra et al., 2005](#); [Van Den Bergh, Mees et al., 2006](#)). Deve-se diluir 12 g de sulfato de magnésio em 500 mL de SF a 0,9% na velocidade de 21 mL/h tendo como alvo um valor sérico de 3 a 4 mg/dL ([Schmid-Elsaesser, Kunz et al., 2006](#)).

TRATAMENTO ENDOVASCULAR OU CIRÚRGICO

Todos os aneurismas devem ser abordados até 72 horas após a ruptura do aneurisma na tentativa de evitar ressangramento e controlar melhor a PPC em vigência de HIC. Outra vantagem da abordagem precoce é a possibilidade de tratamento mais agressivo de um eventual vasospasmo. A decisão da escolha do procedimento inicial depende idealmente da decisão conjunta entre neurointensivistas, neurorradiologistas e neurocirurgiões.

De forma geral, aneurismas de circulação posterior são mais acessíveis pela via endovascular, e aqueles localizados em segmentos mais distais da circulação anterior (p. ex., bifurcação da artéria

cerebral média) são mais acessíveis por via cirúrgica. Aneurismas de colo largo ou com ramo vascular originado do saco aneurismático também são mais bem abordados por via cirúrgica. Em aneurismas abordáveis por ambas as vias, o estudo ISAT demonstrou maior segurança e eficácia na via endovascular (classe I, nível de evidência B) ([Bederson, Connolly et al., 2009](#)). No entanto, deve-se lembrar que as taxas de recanalização do aneurisma com necessidade de reabordagem são maiores pela via endovascular, sendo necessário sempre realizar arteriografia ou angiotomografia de controle após seis meses ([Molyneux, Kerr et al., 2002](#)).

HIDROCEFALIA

Hidrocefalia ocorre em qualquer fase após a HSA, em cerca de 20 a 30% dos casos, mais comumente em pacientes com pior graduação nas escalas Fisher e Hunt e Hess. Não precisa ocorrer inundação ventricular para seu aparecimento. Deve ser associada à piora dos sintomas neurológicos indicando HIC com possibilidade de herniação, por isso é obrigatória uma abordagem cirúrgica de colocação de derivação ventricular externa (DVE).

Deve-se colocar a DVE em todos os pacientes obnubilados, com cefaleia intensa associada a náuseas/vômitos, inconscientes e com dilatação ventricular grave ([Cesarini, Hardemark et al., 1999](#)). A possibilidade de ressangramento após sua implantação ainda não está totalmente esclarecida ([Pare, Delfino et al., 1992](#)). O fechamento da válvula e a abertura em casos de elevação da PIC > 15 mmHg evitaria esse risco. Após a abordagem do aneurisma, recomenda-se a abertura contínua da válvula para evitar a formação de coágulos no sistema de drenagem. Há necessidade de derivação ventricular interna definitiva em menos de 25% dos casos ([Vale, Bradley et al., 1997](#)). A profilaxia e o tratamento da ventriculite associada ao uso prolongado de DVE são discutidos no capítulo que trata de infecções.

CRISES EPILÉPTICAS

A presença de sangue no espaço subaracnóideo pode ocasionar irritabilidade cortical, desencadeando atividades ictais. A droga mais comumente usada em nosso meio é a fenitoína e deve ser usada em todo paciente com crise epiléptica. Um alto índice de suspeição deve ser mantido em pacientes com alteração do nível de consciência, pois crises sutis e estado de mal não convulsivo podem ocorrer em até 20% dos casos, sendo diagnosticados por eletroencefalografia contínua ([Dennis, Claassen et al., 2002](#)).

Durante as crises existe a possibilidade de ocorrer aumento da pressão intracraniana, aumento da pressão arterial e favorecimento de novos sangramentos. Como fatores de risco maior ao aparecimento de crises convulsivas encontramos os aneurismas de ACM, HIC e infartos cerebrais. O uso de anticonvulsivantes profiláticos é ainda conflitante. Sua indicação deve ser feita logo após acontecer o evento hemorrágico (classe IIb, nível de evidência B). Em certos estudos, o uso de drogas anticonvulsivantes demonstrou piora do prognóstico funcional dos pacientes ([Naidech, Kreiter et al., 2005](#)). A melhor utilização dos anticonvulsivantes seria em pacientes com pior graduação neurológica, presença de HIC e sangramentos corticais volumosos ([Bederson, Connolly et al., 2009](#)). Alguns autores, incluindo nosso centro, indicam anticonvulsivantes profiláticos apenas nos três dias iniciais após o sangramento inicial.

HIPONATREMIA

A redução dos níveis de Na sérico ocorreria em cerca de 10 a 30% dos pacientes, sendo mais comumente encontrada em HSA de pior graduação e associada à presença de hidrocefalia. Existe uma

dificuldade de se diferenciar as causas de hiponatremia entre a síndrome inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e a síndrome perdedora de sal de origem central.

Como opção de tratamento temos a reposição com solução salina hipertônica a 3%, devendo-se salientar que a correção estaria limitada a 10 a 12 mEq/L em 24 horas na tentativa de evitar complicações indesejadas, como a mielinólise pontina. Em pacientes com doenças neurológicas podem ser tolerados valores de sódio sérico mais elevados, mas que não devem ultrapassar 150 mEq/L (Aiyagari, Deibert *et al.*, 2006). Hipernatremia ou hiponatremia não são causas relacionadas ao desenvolvimento de vasospasmo (Qureshi, Suri *et al.*, 2002).

Após o início da infusão de solução salina pode-se verificar aumento do FSC e aumento da captação de O₂ cerebral, ambos benéficos na fase pós-abordagem do aneurisma cerebral. Em alguns casos, deve-se associar o uso de fludrocortisona e/ou albumina (Hasan, Lindsay *et al.*, 1989).

USO DE ALBUMINA

A albumina apresenta uma função de neuroproteção nos pacientes com HSA. Ela modula a produção de Ca, óxido nítrico, TNF- α e ácido araquidônico, inibe a apoptose e a adesão de moléculas (Suarez, Shannon *et al.*, 2004). Ainda são necessários mais estudos para sua padronização.

USO DE REDUTORES DE COLESTEROL

Drogas redutoras de colesterol, principalmente as estatinas, estão sendo empregadas no tratamento da HSA visando à prevenção do vasospasmo. Diversos estudos mostraram sua correlação com a redução de óxido nítrico (Laufs, Gertz *et al.*, 2002; Mcgirt, Lynch *et al.*, 2002). O seu uso em HSA está associado à redução de vasospasmo cerebral, redução de sequelas, diminuição da velocidade média de ACM e redução da mortalidade (Lynch, Wang *et al.*, 2005; Tseng, Hutchinson *et al.*, 2007). No entanto, diversos autores questionam seu uso, e a mais recente metanálise não demonstrou benefício (Vergouwen, De Haan *et al.*, 2010).

COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS

Muitos pacientes apresentam febre associada ao aparecimento de HSA. Pode ser de causas infecciosas, de origem central (DVE, vasospasmo sintomático com lesão diencefálica ou invasão de sangue no hipotálamo). O descontrole da glicemia também é um fator de preocupação. Pode ser desencadeada pelo descontrole hipotalâmico ou por hematomas medianos frontais (aneurisma de artéria comunicante anterior) (Bederson, Connolly *et al.*, 2009). Outra complicação frequente é a disfunção miocárdica associada à HSA. A fisiopatologia está relacionada à descarga adrenérgica que ocorre na instalação da HSA. Alterações eletrocardiográficas ocorrem em 25 a 75% dos pacientes, incluindo inversão de onda-T e infra ou supradesnivelamento de segmento ST, achados esses que não aumentam a mortalidade peroperatória (Zaroff, Rordorf *et al.*, 1999). Elevação de troponina, creatinoquinase e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo também ocorrem e aumentam a ocorrência de congestão pulmonar após a indução de hipertensão para tratamento do vasoespasmo (Horowitz, Willet *et al.*, 1998; Mayer, Lin *et al.*, 1999).

REFERÊNCIAS

Aiyagari, V, et al. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *J Crit Care Jun.* 2006; 21(2):163–172.

- Allen, GS, et al. Cerebral arterial spasm – a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* Mar 17. 1983; 308(11):619–624.
- Anderson, GB, et al. CT Angiography for the Detection of Cerebral Vasospasm in Patients with Acute Subarachnoid Hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* June 1. 2000; 21(6):1011–1015.
- Badjatia, N, et al. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol* May. 2004; 25(5):819–826.
- Barker, FG, 2ND., Ogilvy, CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* Mar. 1996; 84(3):405–414.
- Bederson, JB, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* Mar. 2009; 40(3):994–1025.
- Bruder, NLa réanimation neurochirurgicale. Paris: Springer, 2007.
- Cesarini, KG, et al. Improved survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of case management during a 12-year period. *J Neurosurg* Apr. 1999; 90(4):664–672.
- Crowley, RW, et al. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Drug Discov Today* Mar. 2008; 13(5–6):254–260.
- Dankbaar, JW, et al. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010; 14(1):R23.
- Dennis, LJ, et al. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* Nov. 2002; 51(5):1136–1143. [discussion 1144.].
- Edlow, JA, Caplan, LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine* Jan 6. 2000; 342(1):29–36.
- Edlow, JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005; 2(2):99–109.
- Farb, RI, et al. Surveillance of intracranial aneurysms treated with detachable coils: a comparison of MRA techniques. *Neuroradiology* Jul. 2005; 47(7):507–515.
- Fisher, CM, et al. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* Jan, 1980;6(1):1–9
- Forster, DM, et al. The value of repeat pan-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* May. 1978; 48(5):712–716.
- Gonzalez, NR, et al. Vasospasm probability index: a combination of transcranial doppler velocities, cerebral blood flow, and clinical risk factors to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* Dec. 2007; 107(6):1101–1112.
- Hanggi, D, et al. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid

hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol Jun.* 2008; 29(6):1053–1060.

Hasan, D, et al. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1989; 20(9):1156–1161.

Hoh, BL, Ogilvy, CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am Jul.* 2005; 16(3):501–516. [vi.].

Horowitz, MB, et al. The use of cardiac troponin-I (cTnI) to determine the incidence of myocardial ischemia and injury in patients with aneurysmal and presumed aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1998; 140(1):87–93.

Hunt, WE, Hess, RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg Jan.* 1968; 28(1):14–20.

Hunt, WE, Kosnik, EJ. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg.* 1974; 21:79–89.

Huston, J, 3rd., et al. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol Oct.* 1994; 15(9):1607–1614.

Inagawa, T, et al. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Part II: management and surgical outcome. *J Neurosurg Dec.* 2000; 93(6):967–975.

Johnston, SC, et al. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology Jun 10.* 1999; 52(9):1799–1805.

Johnston, SC, et al. Which unruptured cerebral aneurysms should be treated? A cost-utility analysis. *Neurology Jun 10.* 1999; 52(9):1806–1815.

Kassell, NF, et al. Overall management of ruptured aneurysm: comparison of early and late operation. *Neurosurgery Aug.* 1981; 9(2):120–128.

Kojima, M, et al. Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery Oct.* 1998; 43(4):776–781.

Komotar, RJ, et al. Advances in vasospasm treatment and prevention. *J Neurol Sci Oct 15.* 2007; 261(1–2):134–142.

Korogi, Y, et al. Intracranial Aneurysms: Detection with Three-dimensional CT Angiography with Volume Rendering– Comparison with Conventional Angiographic and Surgical Findings. *Radiology May 1.* 1999; 211(2):497–506.

Laufs, U, et al. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res Jun 28.* 2002; 942(1–2):23–30.

Lindegaard, KF, et al. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity

measurements. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989; 100(1–2):12–24.

Longstreth, WT, Jr., et al. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. *Neurology Apr.* 1993; 43(4):712–718.

Lynch, JR, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke Sep.* 2005; 36(9):2024–2026.

Majed, B, et al. Lumbar punctures: use and diagnostic efficiency in emergency medical departments. *Int J Emerg.* 2009; 2(4):227–235.

Mayer, SA, et al. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke Apr.* 1999; 30(4):780–786.

McGirt, MJ, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke Dec.* 2002; 33(12):2950–2956.

Molyneux, A, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis Nov-Dec.* 2002; 11(6):304–314.

Mori, K, et al. Intracranial pseudoaneurysm due to rupture of a saccular aneurysm mimicking a large partially thrombosed aneurysm (“ghost aneurysm”): radiological findings and therapeutic implications in two cases. *Neurosurg Rev Oct.* 2004; 27(4):289–293.

Naidech, AM, et al. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke Mar.* 2005; 36(3):583–587.

Pare, L, et al. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg Mar.* 1992; 76(3):422–427.

Qureshi, AI, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Apr.* 2002; 50(4):749–755. [discussion 755-6.].

Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg Jun.* 1988; 68(6):985–986.

Rose, JC, Mayer, SA. Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocrit Care.* 2004; 1(3):287–299.

Schmid-Elsaesser, R, et al. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery Jun.* 2006; 58(6):1054–1065. [discussion 1054-65.].

Schmid-Elsaesser, R, et al. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery.* Nov 2006; 59(5):E1152. [author reply E1152.].

Soustiel, JF, et al. Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified “Lindegard Index” based on

imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery. *Stroke Jan.* 2002; 33(1):72–77.

Stornelli, SA, French, JD. Subarachnoid Hemorrhage—Factors in Prognosis and Management. *J Neurosurg Sep.* 1964; 21:769–780.

Suarez, JI, et al. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med Jun.* 2002; 30(6):1348–1355.

Suarez, JI, Selman, WR, et al. Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Apr.* 2004; 100(4):585–590.

Teasdale, GM, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Nov.* 1988; 51(11):1457.

Tseng, MY, et al. Effects of acute pravastatin treatment on intensity of rescue therapy, length of inpatient stay, and 6-month outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke May.* 2007; 38(5):1545–1550.

Vale, FL, et al. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg Mar.* 1997; 86(3):462–466.

Van den Bergh, WM, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke May.* 2005; 36(5):1011–1015.

Van Gijn, J, Van Dongen, KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology.* 1982; 23(3):153–156.

Vergouwen, MD, et al. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke Jan.* 2010; 41(1):e47–e52.

White, H, Venkatesh, B. Applications of transcranial Doppler in the ICU: a review. *Intensive Care Med Jul.* 2006; 32(7):981–994.

Zaroff, JG, et al. Cardiac outcome in patients with subarachnoid hemorrhage and electrocardiographic abnormalities. *Neurosurgery Jan.* 1999; 44(1):34–39. [discussion 39-40].

CAPÍTULO 78

Traumatismo Cranioencefálico

José Roberto Tude Melo e Jamary Oliveira Filho

Em 1682, o traumatismo cranioencefálico (TCE) começou a ser destacado como uma importante causa de óbito. Ao longo de todo esse tempo, o TCE foi tomando proporções cada vez maiores com a evolução da humanidade até atingir os atuais índices de morbidade e mortalidade. Atualmente, os acidentes em vias públicas estão entre as principais causas de óbito em todo o mundo, sendo o TCE responsável pela maioria dos óbitos precoces em politraumatizados graves.

Existe uma preocupação em identificar os fatores de risco e, desta forma, desenvolver estratégias educacionais preventivas do TCE, pois ele afeta a saúde pública e a economia de um país. No Brasil, apesar do número crescente de politraumatizados, existem poucos estudos sobre o tema; por isso, por vezes os resultados são subestimados quanto aos dados epidemiológicos, o que dificulta a decisão de condutas no diagnóstico e tratamento. Três grandes grupos destacam-se quanto às principais causas de TCE, a saber:

- Agressões físicas/violência urbana (com ou sem o uso de armas brancas ou de fogo).
- Quedas (da própria altura ou de uma altura maior).
- Acidentes com meios de transporte (incluindo os acidentes automobilísticos, atropelamentos, motociclísticos, ciclísticos e outros transportes não motorizados).

ATENDIMENTO E ABORDAGEM DAS VÍTIMAS COM POLITRAUMATISMO

Gravidade do trauma craniano

Existem divergências quando se trata de definir o TCE de uma vítima quando ela chega ao pronto-socorro, e a principal delas gira em torno da definição de TCE leve, que apresenta diferenças quanto à abordagem, ao manejo, evolução e prognóstico dos pacientes com escores entre 13 e 15, quando os pacientes com escore 13 apresentam uma evolução mais próxima daqueles com TCE moderado. Para padronizar essa definição, existem escalas para mensurar a gravidade do trauma em vítimas de TCE e a escala de coma de Glasgow (ECGI) é a principal delas. O TCE moderado é definido, segundo a ECGI, quando a vítima possui escore entre 9 e 12, e aquelas com escore entre 3 e 8 ($ECGI \leq 8$) são consideradas como graves e apresentam alto risco de desenvolver lesões intracranianas, sendo fundamental um atendimento padronizado para reduzir possíveis lesões encefálicas secundárias.

Quanto à lesão encefálica primária, ou seja, aquela que ocorre após o impacto propriamente dito entre o crânio e o agente agressor ou entre o encéfalo e a própria caixa craniana, é fundamental o uso de métodos de prevenção contra acidentes. Após esta lesão encefálica primária, resta a padronização de um atendimento para evitar lesões encefálicas secundárias. Os principais fatores destacados como determinantes de uma lesão encefálica secundária são a hipoxia/hipocapnia ($PCO_2 < 30$ mmHg) e a hipotensão arterial, relacionadas a uma pior evolução e prognóstico. Além desses fatores, sabe-se

atualmente que a hipotermia accidental, ou seja, temperatura corpórea abaixo de 35°C, também pode ser enfatizada como fator relacionado ao mau prognóstico em vítimas de TCE grave.

Padronização do atendimento

O objetivo fundamental do atendimento pré-hospitalar é evitar ou reduzir os danos cerebrais secundários, que podem ser decorrentes, sobretudo nesta primeira fase, de hipoxia, hipotensão e hipotermia accidental. A avaliação quanto aos parâmetros ventilatórios e circulatórios, assegurando via aérea adequada, imobilização cervical, acesso venoso satisfatório e reaquecimento da vítima desde o local do acidente, é fundamental.

Assegurando via aérea e imobilização cervical

Após o trauma, a desobstrução das vias aéreas deve ser iniciada pela observação de corpo estranho (p. ex., sangue) em cavidade oral e/ou complementação pelo deslocamento anterior da mandíbula. Devido à maior desproporção do crânio em crianças, torna-se necessário, por vezes, o reposicionamento occipital ou elevação do dorso, evitando-se com isso a flexão cervical, manobra proibida em politraumatizados.

A intubação orotraqueal ou nasotraqueal estará indicada caso o paciente apresente rebaixamento do nível de consciência e dificuldade respiratória, e em todos os pacientes com ECGI ≤ 8 (TCE grave). A intubação orotraqueal poderá ser utilizada em vítimas inconscientes, enquanto a nasotraqueal é mais bem tolerada em vítimas com nível de consciência não muito comprometido. A máscara laringea não está indicada nesses casos, devendo a vítima de TCE grave receber suporte ventilatório por meio de cânula traqueal. Ao mesmo tempo que se assegura uma via aérea adequada para essa vítima, deve-se ter a mesma preocupação com a imobilização cervical, haja vista a associação com trauma raquimedular.

Acesso venoso e infusão de soluções

Em determinadas situações, sobretudo em politraumatizados e vítimas de TCE grave, torna-se imprescindível a manutenção de acesso venoso adequado para a infusão de soluções isotônicas cristaloides (solução salina fisiológica ou Ringer lactato), para manter níveis normais de pressão arterial sistêmica (PAS), e, por vezes, a utilização de drogas para aumentar os níveis pressóricos. O uso de soluções que contenham glicose deve ser evitado, tanto pelo risco de edema cerebral decorrente do uso de solução hipotônica quanto pela associação entre hiperglicemia e pior evolução e prognóstico. Até o momento não se pode atribuir à hiperglicemia o papel de mediador de lesão cerebral, mas certamente de marcador de lesão encefálica após um trauma craniano.

A PAS de pacientes politraumatizados com suspeita de choque deve ser monitorada de forma criteriosa, tomando-se como parâmetro para definição de hipotensão a PAS sistólica:

- < 60 mmHg em neonatos a termo (0 a 28 dias de vida).
- < 70 mmHg em crianças entre 1 mês e 1 ano de idade.
- < 70 mmHg + (2× a idade em anos) em crianças entre 1 e 10 anos.
- < 90 mmHg em pacientes com idade ≥ 10 anos.

Reaquecimento das vítimas de TCE

A hipotermia accidental é considerada como temperatura corpórea < 35°C. Essa hipotermia (não

induzida, endógena ou acidental) é descrita como fator associado a um pior prognóstico em vítimas de TCE, podendo ser multifatorial, relacionada à exposição da vítima no local do trauma, disfunção do centro de regulação térmica autógena devido a dano encefálico, vasoconstrição periférica ou choque hemorrágico, resultando em hipoperfusão tecidual e dano neurológico.

Evitar a exposição corpórea por longo tempo no local do acidente, cobrir o paciente politraumatizado (após o exame inicial de exposição para diagnóstico de lesões associadas) e impedir a infusão de soluções resfriadas são manobras simples que podem assegurar a manutenção dos níveis normais de temperatura corporal, objetivando a redução de possíveis danos secundários. A infusão de soluções aquecidas, inclusive no espaço pleural, tem sido descrita na literatura como uma forma de reaquecimento em vítimas de TCE grave com hipotermia acidental.

A identificação precoce de fatores relacionados ao prognóstico, principalmente aqueles modificáveis, cuja correção pode significar uma redução das taxas de óbito, é um dos principais objetivos daqueles que trabalham com vítimas politraumatizadas. Com o atendimento pré-hospitalar adequado, a redução da incidência de hipoxia, hipotensão e hipotermia pode reduzir o número de óbitos ou sequelas nessas vítimas.

Atendimento hospitalar e manejo na Unidade de Terapia Intensiva

Fatores clínicos: hipoxia, hipotensão e hipotermia

Assegurando um atendimento padronizado na fase pré-hospitalar e na admissão na sala de emergência, provavelmente o paciente politraumatizado chegará com melhores condições clínicas à UTI, para onde normalmente será encaminhado após a realização dos exames laboratoriais admissionais e o estudo radiológico de crânio, e, em certos casos, tomografia de corpo inteiro.

Um grupo de especialistas treinados deve estar apto a receber esses pacientes na unidade de emergência e de terapia intensiva. Essa padronização inclui a checagem dos parâmetros e procedimentos realizados na fase pré-admissional, além do conhecimento dos fatores associados a uma pior evolução e prognóstico, causadores das lesões cerebrais secundárias.

Não existem dúvidas quanto aos efeitos deletérios de uma hipoxemia para o encéfalo, mas a hiperventilação em vítimas de TCE grave continua sendo um assunto bastante controverso, tendo esta técnica recebido crescentes reavaliações. Pode ser utilizada com a finalidade de reduzir a pressão intracraniana (PIC), de forma breve e intermitente, porém com as devidas precauções para que se evitem efeitos lesivos como a isquemia cerebral, principalmente se for utilizada nas primeiras 24 horas após o trauma. A hiperventilação pode ser utilizada em pacientes com suspeita de herniações cerebrais, preferencialmente monitorados de forma invasiva de pressão intracraniana (monitor de PIC) e verificação da saturação jugular de oxigênio (SjO₂), mantendo os valores arteriais de PCO₂ (pressão arterial de CO₂) entre 30 e 35 mmHg. Essa técnica deve ser evitada com finalidade apenas profilática em pacientes sem evidências de hipertensão intracraniana.

A hipotensão pode ser identificada em pelo menos um momento após um trauma grave em aproximadamente 70% das vezes. Essa hipotensão está relacionada a uma pior evolução independentemente do momento em que ocorra, seja no local do acidente, na admissão do paciente na unidade de emergência, no centro cirúrgico ou na UTI. A infusão de soluções isotônicas cristaloides para manter níveis normais de PAS é mandatória, e por vezes são utilizadas drogas vasoativas, como a noradrenalina, para aumentar os níveis pressóricos. No caso de pacientes com aumento da PIC (valores acima de 20 mmHg), desde que não estejam hipotensos, diuréticos osmóticos (manitol) ou solução salina hipertônica podem ser administrados. Preferencialmente, esses pacientes devem estar

em uso de monitores invasivos da PIC para evitar o uso empírico ou indiscriminado de tais medicações. Não existe consenso sobre qual o melhor agente hiperosmolar a ser utilizado em vítimas de TCE grave, com sinais de hipertensão intracraniana, porém existe uma consonância quanto à não utilização em politraumatizados com hipovolemia e hipotensão.

O paciente hipotérmico pode apresentar risco de morte quatro vezes maior, quando comparados àqueles com níveis normais de temperatura. O inverso também ocorre, pois a hipertermia tem sido destacada como fator relacionado a um pior prognóstico, associada a aumento do metabolismo cerebral e consequente aumento da pressão intracraniana. Mesmo a hipotermia induzida em vítimas de TCE grave durante o período de internação na UTI começa a receber críticas e questionamentos quanto a seus reais benefícios, e inclusive há um estudo multicêntrico em crianças que a considera prejudicial ([Hutchison et al., 2008](#)).

Em adultos, os resultados dos ensaios multicêntricos randomizados não atingiram uma conclusão definitiva. Um estudo randomizado encontra-se em andamento para responder a essa importante questão ([Clifton et al., 2009](#)).

Avaliação laboratorial

A realização de exames laboratoriais, colhidos ainda na unidade de emergência, poderá ajudar a definir alguns marcadores prognósticos modificáveis, à glicemia e a avaliação da coagulação sanguínea.

A hiperglicemia na fase aguda após uma situação de estresse relaciona-se com a liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso autônomo simpático com atuação no nível hepático, assim como pela sua liberação pelas glândulas adrenais. A manutenção da hiperglicemia por períodos mais duradouros após o trauma parece estar associada à ação conjunta e cooperativa de adrenalina, glucagon e cortisol plasmático. Os fatores relacionados à hiperglicemia após um TCE grave ainda não são completamente conhecidos. A presença de hiperglicemia em vítimas de doenças graves, inclusive pós-trauma, vem sendo apontada como um importante fator de pior evolução e prognóstico. Apesar do efeito deletério da hiperglicemia, ainda não existe concordância na literatura em relação aos valores adequados e à necessidade de tratamento com o uso de hipoglicemiantes em vítimas de TCE, sobretudo na faixa pediátrica. O risco de morte em vítimas de TCE grave que apresentam valores de glicemia na admissão ≥ 200 mg/dL chega a ser cinco vezes maior quando comparado ao grupo de pacientes normoglicêmicos. A padronização no atendimento hospitalar, com a consequente não utilização de soluções que contenham glicose (pelo menos nas primeiras horas após a admissão) ou o uso de corticosteroides, elimina a possibilidade de hiperglicemia induzida por medicações ou outras soluções glicosadas.

A avaliação da coagulação sanguínea é importante devido à elevada frequência de lesões hemorrágicas intracranianas com potencial de expansão. Essas alterações podem ser diagnosticadas em aproximadamente 33% das vítimas com TCE grave, e valores do tempo de protrombina (TP) abaixo de 50% são descritos em até 100% dos casos fatais, relacionados então a um pior prognóstico. As coagulopatias pós-trauma podem estar associadas à coagulação intravascular disseminada ou destruição extensa de tecido cerebral e consequente comprometimento no processo de produção dos fatores de coagulação. Os distúrbios de coagulação aumentam em até cinco vezes o risco de morte em vítimas de TCE grave, o que ratifica que devem ser prontamente corrigidos.

Além da glicemia e do TP, hoje reconhecidos como marcadores de disfunção sistêmica após um TCE grave, podem ser verificados outros agentes bioquímicos capazes de refletir diretamente a lesão cerebral, como o S100B, o qual começa a ser questionado por alguns autores em relação ao seu valor como marcador de prognóstico ([Piazza et al., 2007](#)).

Estudo radiológico e monitorização da pressão intracraniana (PIC)

Enquanto as fraturas de crânio resultam de um impacto direto e podem ser consideradas como uma forma de dissipar a energia cinética na superfície da calota craniana, lesões encefálicas difusas, como contusões e inchaços cerebrais, refletem as forças de cisalhamento relacionadas aos mecanismos de aceleração e desaceleração e rotação sobre o próprio eixo, ocorrendo com maior frequência nas quedas de grandes alturas e atropelamentos, e, conseqüentemente, resultam em traumas mais graves. Nessas vítimas existe uma maior prevalência de inchaços cerebrais (54%), fraturas de crânio (47%) e contusões cerebrais (41%). O predomínio das lesões cerebrais difusas neste grupo de pacientes (com TCE grave) justifica a baixa incidência do número de craniotomias para drenagem de hematomas intracranianos, sendo a monitorização invasiva da PIC a abordagem neurocirúrgica mais frequente e mandatória em vítimas de TCE grave, desde que não estejam com pontuação 3 na escala de coma de Glasgow, sem reflexos de tronco encefálico e com graves distúrbios de coagulação.

No grupo de pacientes cuja monitorização invasiva da PIC pode ser catastrófica (como no caso de graves distúrbios da coagulação), uma excelente opção é o Doppler transcraniano (DTC). O DTC é um método não invasivo que, apesar de não medir diretamente o valor da PIC, pode verificar satisfatoriamente as alterações da circulação sanguínea cerebral, que podem refletir alterações da PIC. A mensuração não invasiva da PIC em vítimas de TCE ainda é pouco explorada; porém, em alguns centros de referência, o método é utilizado de rotina em grupos específicos de pacientes quando a monitorização invasiva da PIC não é possível ou contraindicada.

Valores de PIC acima de 20 mmHg são considerados elevados e devem ser prontamente tratados. Em pacientes com monitor intraventricular de PIC, a conduta inicial deve ser a abertura deste sistema, com drenagem lenta e progressiva, a fim de atingir valores toleráveis e redução da pressão intracraniana. O manuseio ideal de vítimas de TCE grave, considerando como valores elevados e sustentados de PIC medidas acima de 20 mmHg que perdurem por mais de 10 minutos, é apresentado na [Figura 78.1](#). As etapas devem ser seguidas no caso de valores elevados e sustentados de PIC. A realização da craniectomia descompressiva em vítimas de TCE grave apresenta benefícios, sobretudo quando realizada precocemente, e o cálculo do índice de Zumkeller auxilia na indicação deste procedimento. O índice de Zumkeller pode ser calculado a partir da diferença entre as medidas verificadas na tomografia do crânio, do desvio da linha média (medida A = distância entre a linha média e o septo pelúcido) e o maior diâmetro do hematoma intracraniano (medida B = maior diâmetro do hematoma). Caso esta diferença (A-B) esteja acima de 3 mm, deve-se considerar a indicação de uma craniectomia descompressiva, associada à monitorização invasiva da PIC. A realização da tomografia de corpo inteiro é padronizada em alguns centros de referência no tratamento a politraumatizados que defendem a ideia de que um diagnóstico precoce pode diminuir o risco de dano irreparável.

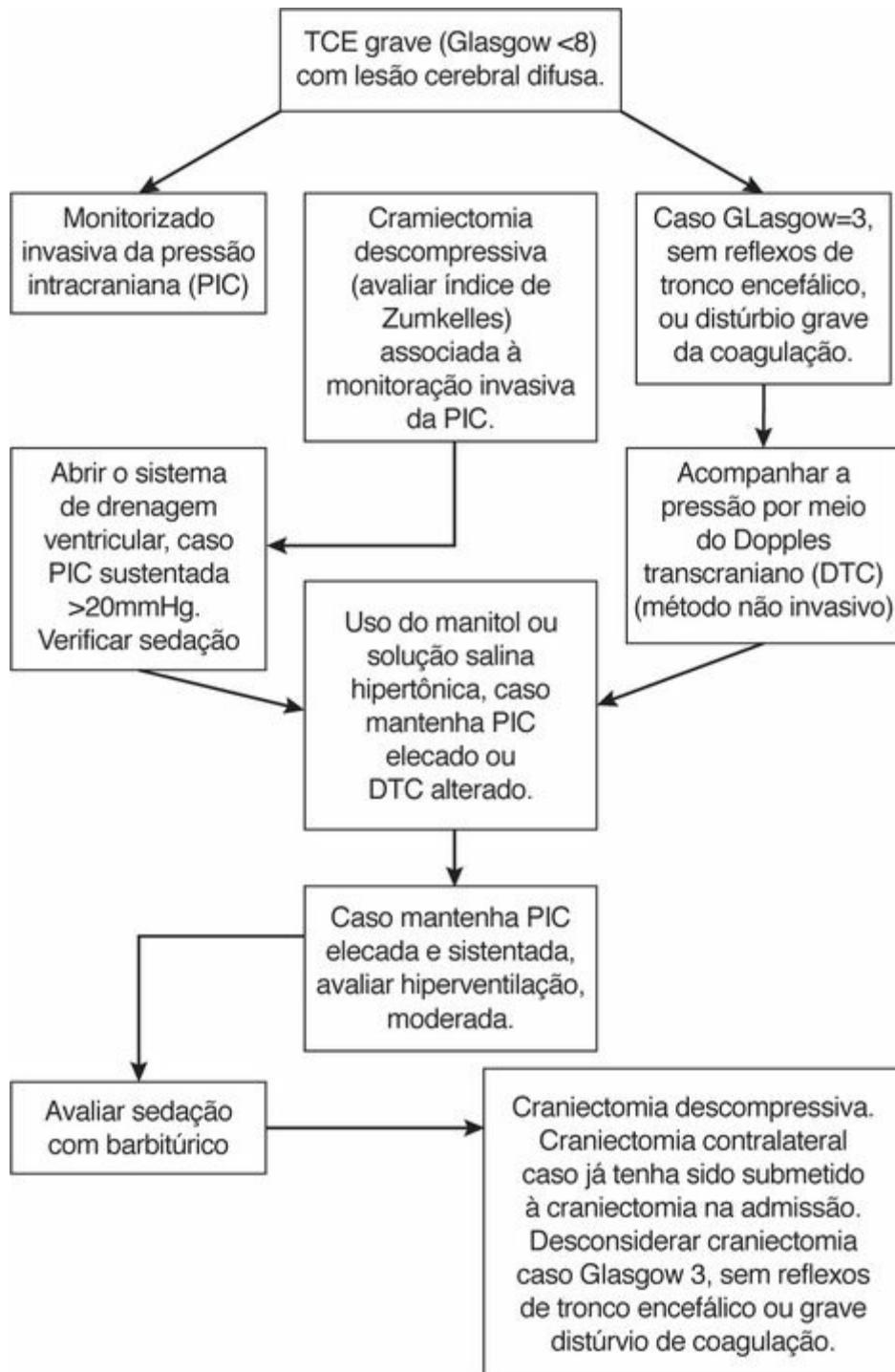


FIGURA 78.1 Esquema proposto para o manejo de pacientes com traumatismo cranioencefálico grave, internados em unidade de terapia intensiva.

Apesar de todo o avanço no atendimento e tratamento de vítimas de TCE grave, a prevenção ao trauma continua sendo o meio mais eficaz para reduzir óbitos e danos neurológicos irreversíveis.

REFERÊNCIAS

Aitken, LM, Hendrikz, JK, Dulhunty, JM, Rudd, MJ. Hypothermia and associated outcomes in seriously injured trauma patients in a predominantly sub-tropical climate. *Resuscitation*. 2009; 80(2):217–223.

Andrade, AF, Maset, AL, Valêncio, CR, Saade, N, Suriano, IC, Listik, S, et al. Primeiro Estudo

Cooperativo em Neurotraumatologia. *Arq Bras Neurocir.* 2005; 24:133–143.

Badjatia, N, Carney, N, Crocco, TJ, Fallat, ME, Hennes, HM, Jagoda, AS, et al. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury 2nd edition. *Prehosp Emerg Care.* 2008; 12(Suppl 1):S1–52.

Balzan, S, Belghiti, J, Farges, O, Ogata, S, Sauvanet, A, Delefosse, D, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005; 242(6):824–828.

Banks, CJ, Furyk, JS. Review article: hypertonic saline use in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2008; 20(4):294–305.

Bardella, JJ. Pediatric advanced life support: a review of the AHA recommendations. American Heart Association. *Am Fam Physician.* 1999 15; 60(6):1743–1750.

Bardenheuer, M, Obertacke, U, Waydhas, C, Nast-Kolb, D. [Epidemiology of the severely injured patient. A prospective assessment of preclinical and clinical management. AG Polytrauma of DGU]. *Unfallchirurg.* 2000; 103(5):355–363.

Bilotta, F, Caramia, R, Paoloni, FP, Delfini, R, Rosa, G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology.* 2009; 110(3):611–619.

Bochicchio, GV, Joshi, M, Bochicchio, KM, Pyle, A, Johnson, SB, Meyer, W, et al. Early hyperglycemic control is important in critically injured trauma patients. *J Trauma.* 2007; 63(6):1353–1358.

Bochicchio, GV, Sung, J, Joshi, M, Bochicchio, K, Johnson, SB, Meyer, W, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2005; 58(5):921–924.

Bonnemaizon, J, Thicoipe, M, Dixmerias, F, Guerin, V. Coagulopathy suggestive of a primary fibrinolysis after head injuries with brain death. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998; 17(3):275–277.

Borczuk, P. Mild head trauma. *Emerg Med Clin North Am.* 1997; 15(3):563–579.

Borczuk, P. Predictors of intracranial injury in patients with mild head trauma. *Ann Emerg Med.* 1995; 25(6):731–736.

Brandi, G, Bechir, M, Sailer, S, Haberthur, C, Stocker, R, Stover, JF. Transcranial color-coded duplex sonography allows to assess cerebral perfusion pressure noninvasively following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2010; 152(6):965–972.

Chesnut, RM, Marshall, SB, Piek, J, Blunt, BA, Klauber, MR, Marshall, LF. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993; 59:121–125.

Chesnut, RM. Avoidance of hypotension: conditio sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma.* 1997; 42(5 Suppl):S4–S9.

Chesnut, RM. Guidelines for the management of severe head injury: what we know and what we think

we know. *J Trauma*. 1997; 42(5 Suppl):S19–S22.

Chi, JH, Knudson, MM, Vassar, MJ, McCarthy, MC, Shapiro, MB, Mallet, S, et al. Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Trauma*. 2006; 61(5):1134–1141.

Chiaretti, A, De Benedictis, R, Langer, A, Di Rocco, C, Bizzarri, C, Iannelli, A, et al, Prognostic implications of hyperglycaemia in paediatric head injury. *Childs Nerv Syst*, 1998;14(9):455–459

Chiaretti, A, De Benedictis, R, Della, CF, Piastra, M, Viola, L, Polidori, G, et al. The impact of initial management on the outcome of children with severe head injury. *Childs Nerv Syst*. 2002; 18(1–2):54–60.

Chiaretti, A, Piastra, M, Pulitano, S, Pietrini, D, De Rosa, G, Barbaro, R, et al. Prognostic factors and outcome of children with severe head injury: an 8-year experience. *Childs Nerv Syst*. 2002; 18(3–4):129–136.

Clifton, GL, Drever, P, Valadka, A, Zygun, D, Okonkwo, D. Multicenter trial of early hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma*. 2009; 26(3):393–397.

Clifton, GL, Miller, ER, Choi, SC, Levin, HS, McCauley, S, Smith, KR, Jr., et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*. 2001; 344(8):556–563.

Cochran, A, Scaife, ER, Hansen, KW, Downey, EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003; 55(6):1035–1038.

Cormio, M, Citerio, G, Spear, S, Fumagalli, R, Pesenti, A. Control of fever by continuous, low-dose diclofenac sodium infusion in acute cerebral damage patients. *Intensive Care Med*. 2000; 26(5):552–557.

Czosnyka, M, Czosnyka, Z, Keong, N, Lavinio, A, Smielewski, P, Momjian, S, et al. Pulse pressure waveform in hydrocephalus: what it is and what it isn't. *Neurosurg Focus*. 2007; 22(4):E2.

Danzl, D. Hypothermia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002; 23(1):57–68.

Davis, PR, Byers, M. Accidental hypothermia. *J R Army Med Corps*. 2005; 151(4):223–233.

Dias, MS. Traumatic brain and spinal cord injury. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51(2):271–303.

Diaz-Parejo, P, Stahl, N, Xu, W, Reinstrup, P, Ungerstedt, U, Nordstrom, CH. Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma. *Intensive Care Med*. 2003; 29(4):544–550.

Diringer, MN, Yundt, K, Videen, TO, Adams, RE, Zazulia, AR, Deibert, E, et al. No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2000; 92(1):7–13.

Diringer, MN, Zazulia, AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care*. 2004; 1(2):219–233.

- Ducrocq, SC, Meyer, PG, Orliaguet, GA, Blanot, S, Laurent-Vannier, A, Renier, D, et al. Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury: experience of a French pediatric trauma center. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7(5):461–467.
- El Fegoun, AB, Staccini, P, Gille, O, de, PF. Delayed diagnosis of inferior cervical spine injury. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2004; 90(6):517–524.
- Faleiro, RM, Faleiro, LC, Oliveira, MM, Silva, T, Caetano, EC, Gomide, I, et al. Decompressive craniectomy in children and adolescents with head injury: analysis of seven cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(3B):839–844.
- Farage, L, Colares, VS, Capp, NM, Moraes, MC, Barbosa, MC, Branco, JA, Jr. Safety measures in traffic and hospital morbimortality in craniocerebral trauma in the Distrito Federal. *Rev Assoc Med Bras*. 2002; 48(2):163–166.
- Fernandes, RNR. Análise Epidemiológica das Hospitalizações no Sistema Único de Saúde, por Traumatismo Crânio Encefálico no Brasil: 2001-2007. Dissertação de Mestrado. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, 2010.
- Finfer, SR, Cohen, J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation*. 2001; 48(1):77–90.
- Fourcade, O, Fuzier, R, Daboussi, A, Gigaud, M, Tremoulet, M, Samii, K. Decompressive craniectomy and intracranial hypertension. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006; 25(8):858–862.
- Gabriel, EJ, Ghajar, J, Jagoda, A, Pons, PT, Scalea, T, Walters, BC. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002; 19(1):111–174.
- Gaillard, M, Herve, C, Reynaud, P, Petit, JL. Epidemiology of severe cranial injuries in children and the prognosis of injured patients hospitalized in neurosurgery units. *Ann Pediatr (Paris)*. 1989; 36(3):194–198.
- Gaspar, VL, Lamounier, JA, Cunha, FM, Gaspar, JC. Factors related to hospitalization due to injuries in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(6):447–452.
- Gomez, PA, Lobato, RD, Ortega, JM, De La, CJ. Mild head injury: differences in prognosis among patients with a Glasgow Coma Scale score of 13 to 15 and analysis of factors associated with abnormal CT findings. *Br J Neurosurg*. 1996; 10(5):453–460.
- Greer, DM, Funk, SE, Reaven, NL, Ouzounelli, M, Uman, GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2008; 39(11):3029–3035.
- Guenther, S, Waydhas, C, Ose, C, Nast-Kolb, D. Quality of multiple trauma care in 33 German and Swiss trauma centers during a 5-year period: regular versus on-call service. *J Trauma*. 2003; 54(5):973–978.
- Harhangi, BS, Kompanje, EJ, Leebeek, FW, Maas, AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008; 150(2):165–175.
- Hirsch, IB. In-patient hyperglycemia-are we ready to treat it yet? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;

87(3):975–977.

Hsiang, JN, Yeung, T, Yu, AL, Poon, WS. High-risk mild head injury. *J Neurosurg*. 1997; 87(2):234–238.

Huber-Wagner, S, Lefering, R, Qvick, LM, Korner, M, Kay, MV, Pfeifer, KJ, et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *Lancet*. 2009; 373(9673):1455–1461.

Hutchison, JS, Ward, RE, Lacroix, J, Hebert, PC, Barnes, MA, Bohn, DJ, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med*. 2008; 358(23):2447–2456.

Ichai, C, Armando, G, Orban, JC, Berthier, F, Rami, L, Samat-Long, C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2009; 35(3):471–479.

Jagannathan, J, Okonkwo, DO, Dumont, AS, Ahmed, H, Bahari, A, Prevedello, DM, et al. Outcome following decompressive craniectomy in children with severe traumatic brain injury: a 10-year single-center experience with long-term follow up. *J Neurosurg*. 2007;106(4 Suppl):268–275

Jantzen, JP. Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007; 21(4):517–538.

Jeremitsky, E, Omert, L, Dunham, CM, Protetch, J, Rodriguez, A. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *J Trauma*. 2003; 54(2):312–319.

Jeremitsky, E, Omert, LA, Dunham, CM, Wilberger, J, Rodriguez, A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005; 58(1):47–50.

Jones, PA, Andrews, PJ, Midgley, S, Anderson, SI, Piper, IR, Tocher, JL, et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1994; 6(1):4–14.

Kjaergaard, B, Bach, P. Warming of patients with accidental hypothermia using warm water pleural lavage. *Resuscitation*. 2006; 68(2):203–207.

Knapp, JM. Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Clin Issues*. 2005; 16(2):199–211.

Koizumi, MS, Lebrao, ML, Mello-Jorge, MH, Primerano, V. Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(1):81–89.

Kuo, JR, Chou, TJ, Chio, CC. Coagulopathy as a parameter to predict the outcome in head injury patients—analysis of 61 cases. *J Clin Neurosci*. 2004; 11(7):710–714.

Kushner, M, Nencini, P, Reivich, M, Rango, M, Jamieson, D, Fazekas, F, et al. Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol*. 1990; 28(2):129–135.

Laird, AM, Miller, PR, Kilgo, PD, Meredith, JW, Chang, MC. Relationship of early hyperglycemia to

mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2004; 56(5):1058–1062.

Lam, AM, Winn, HR, Cullen, BF, Sundling, N. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg*. 1991; 75(4):545–551.

Lam, WH, MacKersie, A. Paediatric head injury: incidence, aetiology and management. *Paediatr Anaesth*. 1999; 9(5):377–385.

Lapostolle, F, Borron, SW, Gere, C, Dallemagne, F, Beruben, A, Lapandry, C, et al. Victims of fall from height. Study of 287 patients and determination of clinical prognostic factors. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004; 23(7):689–693.

Leone, M, Albanese, J, Rousseau, S, Antonini, F, Dubuc, M, Alliez, B, et al. Pulmonary contusion in severe head trauma patients: impact on gas exchange and outcome. *Chest*. 2003; 124(6):2261–2266.

Linsenmaier, U, Krotz, M, Hauser, H, Rock, C, Rieger, J, Bohndorf, K, et al. Whole-body computed tomography in polytrauma: techniques and management. *Eur Radiol*. 2002; 12(7):1728–1740.

Martins, CB, Andrade, SM. Epidemiology of accidents and violence against children in a city of Southern Brazil. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2005; 13(4):530–537.

Marton, E, Mazzucco, M, Nascimben, E, Martinuzzi, A, Longatti, P. Severe head injury in early infancy: analysis of causes and possible predictive factors for outcome. *Childs Nerv Syst*. 2007; 23(8):873–880.

Melo, JRT, Di Rocco, F, Blanot, S, Laurent-Vannier, A, Reis, RC, Baugnon, T, et al. Acute hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; doi: 10.1016/B978-85-352-3945-4.50085-X.

Melo, JRT, Di Rocco, F, Lemos-Junior, LP, Roujeau, T, Thelot, B, Sainte-Rose, C, et al. Defenestration in children younger than 6 years old: mortality predictors in severe head trauma. *Childs Nerv Syst*. 2009; 25(9):1077–1083.

Melo, JRT, Oliveira, FJ, da Silva, RA, Moreira Junior, ED. Prognostic factors about morbidity and lethality in head injury. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(4):1054–1057.

Melo, JRT, Reis, RC, Lemos-Junior, LP, Coelho, HM, de Almeida, CE, Oliveira-Filho, J. Hyperglycemia in pediatric head trauma patients: a cross-sectional study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(3B):804–806.

Melo, JRT, Silva, RA, Moreira, ED, Jr. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia–Brazil). *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(3A):711–714.

Melo, JRT. Estudo descritivo das características do trauma craniocéfálico no Hospital Geral do Estado da Bahia. Dissertação de Mestrado. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2004.

Melo, JRT. Fatores preditivos para o prognóstico em crianças e adolescentes vítimas de trauma craniocéfálico grave: análise em dois centros de referência. Tese de Doutorado. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2010.

Meyer, P, Legros, C, Orliaguet, G. Critical care management of neurotrauma in children: new trends and

perspectives. *Childs Nerv Syst.* 1999; 15(11–12):732–739.

Meyer, PG. Paediatric trauma and resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1998; 11(3):285–288.

Oliveira-Filho, J, Ezzeddine, MA, Segal, AZ, Buonanno, FS, Chang, Y, Ogilvy, CS, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology.* 2001; 56(10):1299–1304.

Orliaguet, G, Rakotoniaina, S, Meyer, P, Blanot, S, Carli, P. Effect of a lung contusion on the prognosis of severe head injury in the child. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2000; 19(3):164–170.

Orliaguet, GA, Meyer, PG, Baugnon, T. Management of critically ill children with traumatic brain injury. *Paediatr Anaesth.* 2008; 18(6):455–461.

Orliaguet, GA, Meyer, PG, Blanot, S, Jarreau, MM, Charron, B, Buisson, C, et al. Predictive factors of outcome in severely traumatized children. *Anesth Analg.* 1998; 87(3):537–542.

Piazza, O, Storti, MP, Cotena, S, Stoppa, F, Perrotta, D, Esposito, G, et al. S100B is not a reliable prognostic index in paediatric TBI. *Pediatr Neurosurg.* 2007; 43(4):258–264.

Pierrot, M, Francois, V, Minassian, AT, Clavier, N, Boulard, G, Beydon, L. The impact of a French guideline on the clinical management of severe head injury (SHI) published in 1999. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003; 22(1):12–17.

Pinto, F, Bode, PJ, Tonerini, M, Orsitto, E. The role of the radiologist in the management of polytrauma patients. *Eur J Radiol.* 2006; 59(3):315–316.

Riggo, JD, Kolarovszki, B, Richterova, R, Kolarovszka, H, Sutovsky, J, Durdikc, P. Measurement of the blood flow velocity in the pericallosal artery of children with hydrocephalus by transcranial Doppler ultrasonography—preliminary results. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007; 151(2):285–289.

Rodriguez-Nunez, A, Somoza-Martin, M, Gomez-Lado, C, Eiris-Punal, J, Camina-Darriba, F, Rodriguez-Segade, S, et al. Therapeutic criteria in communicating childhood hydrocephalus. *J Neurosurg Sci.* 2008; 52(1):17–21.

Rouxel, JP, Tazarourte, K, Le, MS, Ract, C, Vigue, B. Medical prehospital rescue in head injury. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004; 23(1):6–14.

Rupprecht, H, Mechlin, A, Ditterich, D, Carbon, R, Bar, K. Prognostic risk factors in children and adolescents with craniocerebral injuries with multiple trauma. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr.* 2002; 119:683–688.

Self, ML, Blake, AM, Whitley, M, Nadalo, L, Dunn, E. The benefit of routine thoracic, abdominal, and pelvic computed tomography to evaluate trauma patients with closed head injuries. *Am J Surg.* 2003; 186(6):609–613.

Statement on managed care and the trauma system. American College of Surgeons. *Bull Am Coll Surg.* 1995; 80(1):86–87.

Stiell, IG, Wells, GA, Vandemheen, K, Clement, C, Lesiuk, H, Laupacis, A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet*. 2001; 357(9266):1391–1396.

Strohm, PC, Uhl, M, Hauschild, O, Stankovic, Z, Reising, KJ, Lesniak, M, et al. What is the value of the whole body spiral CT in the primary radiological imaging of severely injured children? *Z Orthop Unfall*. 2008; 146(1):38–43.

Sviri, GE, Newell, DW, Lewis, DH, Douville, C, Ghodke, B, Chowdhary, M, et al. Impact of basilar artery vasospasm on outcome in patients with severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006; 37(11):2738–2743.

Teasdale, G, Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872):81–84.

Tentillier, E, Ammirati, C. Prehospital management of patients with severe head injuries. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2000; 19(4):275–281.

Tentillier, E, Dupont, M, Thicoipe, M, Petitjean, ME, Sztark, F, Lassie, P, et al. Protocol for advanced prehospital emergency care of severe head injury. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004; 23(2):109–115.

Tepas, JJ, III., Wesson, DE, Harris, BH. Evaluation and management of the injured child. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Bull Am Coll Surg*. 1995; 80(5):36–39.

Thomas, SH, Orf, J, Wedel, SK, Conn, AK. Hyperventilation in traumatic brain injury patients: inconsistency between consensus guidelines and clinical practice. *J Trauma*. 2002; 52(1):47–52.

Trabold, F, Meyer, P, Orliaguet, G. Severe head injuries in the young child: early management. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002; 21(2):141–147.

Trabold, F, Meyer, PG, Blanot, S, Carli, PA, Orliaguet, GA. The prognostic value of transcranial Doppler studies in children with moderate and severe head injury. *Intensive Care Med*. 2004; 30(1):108–112.

Valovich McLeod, TC. The Prediction of Intracranial Injury After Minor Head Trauma in the Pediatric Population. *J Athl Train*. 2005; 40(2):123–125.

van den Elsen, MJ, Leenen, LP, Kesecioglu, J. Hemodynamic support of the trauma patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(2):269–275.

Vavilala, MS, Bowen, A, Lam, AM, Uffman, JC, Powell, J, Winn, HR, et al. Blood pressure and outcome after severe pediatric traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003; 55(6):1039–1044.

Wald, SL, Shackford, SR, Fenwick, J. The effect of secondary insults on mortality and long-term disability after severe head injury in a rural region without a trauma system. *J Trauma*. 1993; 34(3):377–381.

Ziai, WC, Toung, TJ, Bhardwaj, A. Hypertonic saline: first-line therapy for cerebral edema? *J Neurol Sci* Oct 15. 2007; 261(1–2):157–166.

Zumkeller, M, Behrmann, R, Heissler, HE, Dietz, H. Computed tomographic criteria and survival rate for patients with acute subdural hematoma. *Neurosurgery*. 1996; 39(4):708–712.

Infecções em Neuro-UTI

Paulo César Soares e Marília Niedermeyer Fagundes

Com frequência, infecções nosocomiais comprometem a evolução dos pacientes críticos e estão associadas a elevação nos custos do tratamento, maior tempo de internamento e aumento da mortalidade. Nos pacientes neurológicos críticos, o advento de uma infecção nosocomial pode causar efeitos nefastos na evolução do quadro neurológico. Esse efeito é, provavelmente, multifatorial. Além da morbidade diretamente associada ao quadro séptico, é bem documentado que a ocorrência de febre em pacientes com lesão cerebral de qualquer etiologia se correlaciona com pior evolução funcional. Da mesma forma, hipotensão ou lesão pulmonar aguda, associada a um quadro séptico, pode dificultar o manejo de pacientes com hipertensão intracraniana e influenciar o prognóstico neurológico. Na última década, vários estudos confirmaram que as infecções nosocomiais representam um preditor independente de pior prognóstico em pacientes com acidente vascular encefálico (AVC), hemorragia subaracnóidea (HSA) e trauma cranioencefálico (TCE).

As infecções nosocomiais mais frequentes em pacientes críticos incluem pneumonia, infecção do trato urinário e infecções relacionadas a cateteres. Devido à craniotomia e ao uso de cateteres intraventriculares, os pacientes neurológicos são, ainda, suscetíveis a ventriculite e meningite nosocomial.

PNEUMONIA NOSOCOMIAL

A pneumonia nosocomial é uma complicação frequente, ocorrendo em torno de 20 a 30% dos pacientes admitidos em unidades neurológicas e em 40 a 50% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica.

A orofaringe é, geralmente, a fonte das bactérias que causam a pneumonia nosocomial e os pacientes neurológicos clínicos ou cirúrgicos apresentam grande potencial para aspiração e infecção do trato respiratório, em consequência de alteração do nível de consciência e coma, politrauma, necessidade de ventilação mecânica e distúrbios da deglutição. Pacientes com AVC acometendo território vertebrobasilar ou envolvendo múltiplos territórios vasculares, apresentam um aumento significativo do risco.

DIAGNÓSTICO

Diante de um quadro de sepse, culturas devem ser colhidas e antibioticoterapia empírica deve ser iniciada. No entanto, a abordagem diagnóstica e a escolha do esquema antimicrobiano são ainda consideradas um desafio no cuidado do paciente crítico. Ao mesmo tempo que garantir uma cobertura antimicrobiana efetiva é crucial para a redução de mortalidade em um paciente com sepse grave, a pressão seletiva exercida pelo uso de antibioticoterapia de largo espectro pode ter impacto nocivo, com emergência de cepas resistentes colonizando o paciente e o ambiente da unidade. Nas últimas

décadas, foi enfatizada a necessidade de se evitar a exposição desnecessária aos antibióticos, através de um diagnóstico mais acurado da pneumonia nosocomial e redução do espectro antimicrobiano, selecionando o esquema de acordo com o perfil provável de resistência e a realização de descalonamento, ou seja, ajuste da antibioticoterapia para espectro mais estreito após o resultado das culturas.

O diagnóstico clínico de pneumonia baseia-se em uma constelação de achados clínicos e laboratoriais combinados a uma investigação microbiológica. O diagnóstico clínico é fundamentado na presença de secreção traqueal purulenta, opacidades alveolares aos raios X de tórax, sinais inflamatórios de febre ou hipotermia e leucocitose ou leucopenia. Os achados clínicos não apresentam acurácia suficiente para definir o diagnóstico. Cerca de 50% dos pacientes em ventilação mecânica com diagnóstico de pneumonia não têm a doença, e 30% dos casos de pneumonia não são identificados. O papel de vários biomarcadores foi avaliado nas infecções do trato respiratório, entre eles proteína C reativa, interleucina 6, sTREM e a procalcitonina. Em termos de especificidade, a procalcitonina se mostrou superior aos demais biomarcadores, permitindo que diagnósticos alternativos sejam excluídos. O uso da concentração sanguínea de procalcitonina em pacientes com suspeita de sepse de foco respiratório, para guiar o início e a duração da antibioticoterapia, se mostrou associado à redução nos dias de uso de antibiótico. No entanto, a interpretação das concentrações de procalcitonina necessita de um contexto de informações de sintomas e curso clínico, pois o ponto de corte para suspensão do antibiótico é definido individualmente e populações mais heterogêneas ainda necessitam ser estudadas.

A confirmação bacteriológica ocorre com hemocultura positiva na ausência de outro provável foco, crescimento >100.000 UFC em aspirado traqueal, >10.000 UFC em lavado broncoalveolar (LBA) ou >1.000 UFC em LBA colhido com cateter protegido. A coleta das culturas, com pelo menos uma amostra de material de secreção de trato respiratório inferior, deve ser feita tão logo ocorra a suspeita de pneumonia, precedendo o início da antibioticoterapia. O crescimento não significativo de bactérias, nas culturas quantitativas de aspirado traqueal ou do LBA, torna o diagnóstico de pneumonia menos provável, mas não é capaz de excluir o diagnóstico.

TRATAMENTO

O padrão quantitativo e qualitativo de colonização de orofaringe e vias aéreas superiores varia de acordo com o tempo de internamento do paciente e é influenciado pelo estado clínico do paciente e pela exposição ao uso de antimicrobianos, justificando a classificação das pneumonias nosocomiais de acordo com o tempo de início. A pneumonia é considerada de início recente quando diagnosticada nos primeiros quatro dias de internamento e a infecção é secundária à aspiração de um grande *inoculum* de secreção orofaríngea, que ocorre logo após lesão cerebral, durante ressuscitação, convulsão ou intubação. Os patógenos mais frequentes em pneumonias de início recente são *Staphylococcus aureus* metilino-sensível, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e bacilos entéricos Gram-negativos não *Pseudomonas*. Nesta situação, em que há baixo risco para patógenos multirresistentes, se o paciente estiver hemodinamicamente estável, o uso de ceftriaxona, ampicilina-sulbactam ou quinolona é aceitável.

Nas pneumonias de início tardio, com diagnóstico a partir do quarto dia de internamento, os patógenos mais frequentes são os bacilos entéricos Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas*. O tratamento pode ser feito em monoterapia com cefepime, piperacilina-tazobactam, imipenem-cilastatina ou meropenem. No entanto, existe uma grande variação de agentes etiológicos, que apresentam padrões locais de multirresistência, e devem ser levadas em consideração a frequência de cepas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* e *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (MRSA). O conhecimento do perfil de resistência da

unidade deve ser a chave na decisão do esquema antimicrobiano empírico.

Nos pacientes com choque séptico ou com lesão pulmonar aguda e grave comprometimento das trocas gasosas, é recomendada a associação de cobertura para Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas*, com cefepime, piperacilina-tazobactam, imipenem-cilastatina ou meropenem, à cobertura para *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (MRSA), com vancomicina ou linezolida.

Na última década, vários estudos evidenciaram a não superioridade do tratamento combinado com beta-lactâmico e aminoglicosídeo para o tratamento das pneumonias por *Pseudomonas* e a contribuição desta associação para o aumento do risco de disfunção renal. No entanto, como o início precoce de esquema antibiótico eficaz tem enorme impacto na mortalidade de um paciente com sepse grave, nesta situação, o papel do tratamento combinado com o intuito de aumentar a suscetibilidade de cepas resistentes de *Pseudomonas* enquanto se aguarda as culturas é ainda incerto, porém pode estar associado a uma melhor evolução clínica.

PREVENÇÃO

Reduzir o tempo de intubação orotraqueal é uma das medidas primordiais para a prevenção da pneumonia nosocomial. Medidas efetivas, como interrupção diária de sedação e ventilação não invasiva, embora altamente recomendadas, encontram algumas restrições de aplicabilidade em pacientes neurológicos. Deve-se enfatizar a adoção de protocolos de desmame, a elevação de decúbito >30 a 45°, higiene oral com clorexidina, realização precoce de traqueostomia e gastrostomia, e o uso de cânula traqueal com aspiração subglótica contínua ([Tabela 79.1](#)).

Tabela 79.1

Medidas primordiais para a prevenção da pneumonia nosocomial

Medidas que visam reduzir tempo de VM

Ventilação não invasiva
Protocolo de desmame
Interrupção diária de sedação
Traqueostomia precoce

Medidas que visam reduzir aspiração

Elevação de inclinação do decúbito > 30–45°
Higiene oral com clorexidina 0,12% 3 × por dia
Cânula traqueal com aspiração subglótica contínua
Aspiração de orofaringe antes de reduzir inclinação do decúbito: antes do banho ou transporte
Realização de gastrostomia precoce

Medidas que visam prevenir a transmissão de bactérias multirresistentes

Higiene das mãos, antes e após o contato com cada paciente
Identificar e isolar pacientes colonizados com germes multirresistentes

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma complicação frequente em pacientes internados, e o uso de sonda urinária de demora é o principal fator de risco em pacientes clínicos ou cirúrgicos em geral. Pacientes neurológicos são particularmente vulneráveis porque têm maior propensão ao uso de

sondagem vesical de demora, por imobilidade e pela alta frequência de disfunção vesical, que representa um fator de risco independente de ITU.

Fisiopatogenia da ITU associada a cateter

O risco de ITU varia de 3 a 10% por dia de sondagem vesical, chegando a 100% após 30 dias. A fisiopatologia da ITU consiste na colonização e formação de biofilme de bactérias patogênicas na superfície da sonda, resultando em um *nidus* para o desenvolvimento de bacteriúria. Os patógenos podem se originar de colonização meatal, vaginal ou retal, ou de fontes externas, através de equipamentos ou das mãos dos profissionais de saúde.

Fisiopatogenia da ITU associada à disfunção vesical

Alterações na capacidade de esvaziamento e armazenamento da bexiga são comuns em pacientes neurológicos, podendo acometer até 70% deles após AVC. Os pacientes podem apresentar diferentes padrões de contratilidade do detrusor, o que causa síndrome de hipo ou hiper-reatividade da bexiga. O esvaziamento incompleto e a formação de resíduo pós-miccional contribuem para a colonização e bacteriúria.

Diagnóstico

A diferenciação entre infecção do trato urinário (ITU) e bacteriúria assintomática é fundamental para evitar o uso abusivo de antimicrobianos. Em 2009, o CDC redefiniu os critérios de ITU associada a cateter, que incluem:

- Presença de sintomas associada à urocultura > 100.000 UFC, ou
- Presença de sintomas associada à urocultura > 1.000 e <100.000 UFC, associados a sumário de urina positivo (piúria e/ou presença de bactérias no Gram).

Tratamento

A maioria das infecções urinárias adquiridas em unidades de terapia intensiva são monomicrobianas e os agentes mais frequentes são Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*), que respondem por cerca de 70% das infecções, além de Gram-positivos (enterococos) e fungos (*Candida albicans* e *Candida species*). A ocorrência e a susceptibilidade das cepas responsáveis por ITU variam significativamente entre os serviços, e a escolha de antibioticoterapia empírica, em pacientes com sepse grave, deve levar em consideração a exposição prévia do paciente a antimicrobianos e ao perfil de resistência da unidade.

Prevenção

Devido à forte associação entre sondagem de demora e ITU, eliminar o uso desnecessário da sonda de Foley pode ser o principal meio de prevenção de ITU. No entanto, em pacientes neurológicos com incontinência, a retirada da sonda pode precipitar a dermatite e potencializar o surgimento de escara sacral ou piorar a evolução de lesão existente. Em pacientes neurológicos com disfunção vesical, a presença de retenção vesical com formação de resíduo aumenta o risco de ITU e indica o cateterismo vesical.

A elevada frequência de disfunção vesical em pacientes vítimas de AVC indica a necessidade

rotineira da avaliação do volume de resíduo urinário pós-miccional. Estudo urodinâmico pode avaliar o papel do uso de medicações antimuscarínicas e cateterismo vesical intermitente; no entanto, até o momento, nenhuma medida se mostrou comprovadamente eficaz na prevenção de ITU em longo prazo.

Embora a eliminação da sonda de Foley nem sempre seja possível e nem sempre a sua eliminação consiga resolver o problema, toda a atenção deve ser voltada para minimizar o seu uso. Razões frequentes e impróprias para a sondagem incluem monitorização contínua do débito urinário em pacientes sem necessidade crítica e conveniência para reduzir os cuidados de enfermagem.

INFECÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO DE NEUROCIRURGIA

Apesar da evolução no que concerne a cuidados específicos, as complicações infecciosas sempre acompanharam os pacientes neurocirúrgicos, com índices que circulam em uma faixa de 5 a 7 % em pacientes que não receberam profilaxia cirúrgica e menos de 1% naqueles que o fizeram, sendo 0,8% em craniotomias e 0,4% em cirurgias de coluna. Essas infecções envolvem meningite, ventriculite, empiema, abscesso cerebral, osteomielite e infecção de ferida cirúrgica.

Cirurgias com colocação de válvulas de derivação ventricular externa (DVE) e drenagem lombar (DL) que são usualmente utilizadas para tratamento de hidrocefalia e controle da pressão intracraniana trazem consigo um risco maior de meningite/ventriculite, com valores entre 2 e 20%, com uma média de 8 a 10%, embora serviços demonstrem índices maiores que 40%, com uma tendência de maior risco com a DL.

Uma meningite asséptica (MA) pode ocorrer após um procedimento neurocirúrgico e o conceito desta entidade foi descrita por Cushing desde 1925. A MA ocorre mais frequentemente em crianças e após cirurgias envolvendo a fossa posterior, em hemorragias cerebrais ou em pacientes utilizando corticosteroides e ocorre em virtude do contato do líquido cefalorraquidiano (LCR) com os produtos de degradação do sangue e antígenos tumorais. A MA perfaz 60 a 75% dos casos de meningite pós-cirúrgica.

Fatores de risco

Cirurgias relacionadas à abordagem de seios da face, trauma cranioencefálico com fratura de base de crânio, correção de encefalocelos e mielocelos e fistulas líquóricas pós-cirúrgicas também estão relacionadas a um maior risco de infecção. Pacientes cursando com alterações do nível de consciência, cirurgias múltiplas, cirurgias com duração acima de quatro horas, suporte ventilatório, presença de sonda vesical e infecção preexistente também são implicadas em maior risco. Apesar da duração da cirurgia estar relacionada a um maior risco de infecção, este critério está bastante relacionado ao desenvolvimento de MA.

A despeito de existir outras localizações em que possa realizar a monitorização da pressão intracraniana, a abordagem intraventricular é a mais utilizada e o implante de cateteres de DVE, principalmente quando da implantação do reservatório de Ommaya (para administração de quimioterapia intratecal), traz consigo maior índice de infecção. Infecção do cateter de DVE está atrelada a má técnica cirúrgica, duração prolongada do procedimento, inexperiência do neurocirurgião, inadvertida desconexão do sistema, revisão cirúrgica por mau funcionamento, infecção no sítio cirúrgico, cateteres implantados na Unidade de Emergência, assim como infecção prévia relacionada ao cateter trocado. Maiores índices de infecção também estão associados à permanência do cateter por mais de cinco dias, existindo uma relação linear entre duração da permanência do cateter intraventricular e os índices de infecção.

Doenças prévias podem estar associadas a um maior risco de infecção. Sexo masculino e presença de diabetes melito foram descritas como tal. O uso prévio de esteroides e outras comorbidades ainda não têm o papel muito bem esclarecido. Em se diferenciar a MA da meningite bacteriana (MB), não foi encontrada diferença com relação à presença de diabetes melito, imunodepressão ou uso de esteroides.

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas de febre, cefaleia, vômitos, rigidez de nuca são usualmente indistinguíveis de uma meningite bacteriana aguda adquirida na comunidade. Todavia, o início dos sintomas tende a ser mais insidioso e inespecífico, principalmente nas infecções causadas por bactérias de baixa virulência como *Sthaphylococcus coagulase-negativo* ou *Propioniumbacterium acnes*. Sinais e sintomas neurológicos estavam ausentes em 36% dos casos em uma série publicada, sendo o *Sthaphylococcus coagulase-negativo* responsável por quase metade dos casos.

Uma questão que nos deparamos frequentemente nas unidades de cuidados neurointensivos é o diagnóstico diferencial entre a MA e a MB nos pacientes neurocirúrgicos. Características clínicas isoladas não diferenciam a MA da MB. O intervalo entre a cirurgia e o início dos sintomas é igual nos dois grupos. Embora sem significância estatística, em uma série de 70 casos, a precocidade do aparecimento da febre foi maior nos pacientes que apresentavam MA; todavia, a persistência da febre por mais de uma semana foi mais comum nas MB. Uma proporção similar dos pacientes tinha cefaleia, vômitos, rigidez de nuca, sonolência, confusão e agitação psicomotora.

Diagnóstico laboratorial

Infecção no paciente neurocirúrgico geralmente está associada a repercussões sistêmicas com leucocitose e elevação de provas de atividade inflamatória, como da proteína C reativa (PCR).

A coleta do LCR é imperativa no diagnóstico de infecções do sistema nervoso central (SNC). Quando na presença de cateter de DVE, punção direta através do cateter é preferível em detrimento à punção cisternal ou lombar. Em meningite bacteriana aguda não cirúrgica, herniação ocorre em 5% dos casos. Condições como hidrocefalia não comunicante e hipertensão intracraniana de fossa posterior contra indicam a punção lombar, e mesmo com estudo tomográfico do crânio sem anormalidades este procedimento não é isento de risco. Coleta preventiva e rotineira de LCR também está associada a um maior risco de infecção.

Os critérios diagnósticos relacionados aos achados líquóricos estão publicados pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Se houver acidente relacionado à punção lombar, deve-se corrigir a celularidade pela fórmula:

* Celularidade Real = (Celularidade atual LCR – Leucometria sérica) × (Hemácias LCR / Hematimetria sérica)

* Celularidade Real = (Celularidade atual LCR – Leucometria sérica) × (Hemácias LCR / Hematimetria sérica)

Corrige-se também o valor da proteína, e para cada 1.000 hemácias no LCR temos um aumento de 1 mg/dL, lembrando que a glicose líquórica corresponde a dois terços da glicose sérica e que a glicemia capilar no momento da coleta do LCR deve ser registrada.

A identificação de meningite/ventriculite bacteriana nos pacientes com cateter ventricular ou lombar externos traz maior dificuldade, haja vista a contaminação do LCR por células do sangue decorrentes

do procedimento ou da lesão primária, ou pelo desenvolvimento de MA. Embora alguns advoguem diferenças de achados no LCR entre a MB e a MA, infelizmente não há trabalhos contundentes que possam provar isso e muitos autores não acreditam nessa afirmação.

Uma série de 70 pacientes com meningite pós-cirúrgica, uma celularidade >7.500 céls/ul e um nível de glicose < 10 mg/dL não foi encontrado em nenhum paciente com MA. Uma série de 49 pacientes com infecção pós-cirúrgica, A. Ramos-Martinez e colaboradores mostram que um achado de pleocitose superior a 5.000 leucócitos/mm³ sugere fortemente origem bacteriana da meningite. Apesar da contagem média de leucócitos polimorfonucleares serem mais elevada na MB, isso não parece ser um parâmetro relevante e apesar de uma linfocitose relativa ter sido considerada como sinal de etiologia não bacteriana, recentes estudos não confirmam este achado.

Em 1917, Levinson observou que os pacientes com meningite meningocócica tinham um baixo valor de pH. Killian, em 1925, reconheceu que na MB havia baixo valor de glicose e elevado nível de lactato. Estudos mostram que baixos valores de glicose e elevados níveis de lactato sugerem uma etiologia bacteriana para a meningite. Tavares e colaboradores encontraram um alto valor preditivo para baixo valor de glicose e elevado valor de lactato na MB (VPP 75%, VPN 95%). Leib e colaboradores concluíram que o nível de lactato (*cutoff* de 4 mmol/L) é superior à relação glicose sanguínea/glicose do LCR (*cutoff* de 0,4) para o diagnóstico de MB em pacientes neurocirúrgicos e estão associados a uma alta sensibilidade (0,88 vs. 0,77), especificidade (0,98 vs. 0,87) e valor preditivo positivo (0,96 vs. 0,77) e negativo (0,94 vs. 0,87).

Como o lactato tem baixa penetração na barreira hematoencefálica, é uma medida importante para representar o metabolismo cerebral. Além disso, em virtude de se saber do baixo *clearance* de lactato no LCR, a sua medida tem significado importante em pacientes previamente tratados com antibióticos. Todavia, o valor do lactato no LCR não tem sido muito testado e difundido.

Ross e colaboradores concluíram, em uma série de 43 pacientes, que os níveis de proteína foram ligeiramente mais elevados nas meningites bacterianas, tornando um critério bastante específico, mas sem sensibilidade.

Níveis de lisozima, PCR, amiloide A e ferritina no LCR já foram estudados com o objetivo de prever a presença de infecção bacteriana, mas trabalhos mais qualificados destacaram principalmente elevações dos níveis de fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 6, interleucina 8, interleucina 1 [beta] e procalcitonina.

Lopes-Cortés e colaboradores estudaram o papel da interleucina-1 [beta], interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral (TNF) na meningite pós-cirúrgica e concluíram que apesar de o TNF ser um bom marcador diagnóstico de infecção do sistema nervoso central, é superado pela interleucina-1 [beta] que apresenta um excelente valor preditivo negativo e não parece ter influência com o uso de corticosteroide.

Schwarz e colaboradores concluíram em uma série de 30 pacientes que níveis séricos de procalcitonina indicam causa bacteriana da meningite com alta especificidade (94%), mas resultados falsos negativos podem ocorrer (sensibilidade de 57%). Berger e colaboradores demonstraram que os níveis de procalcitonina superaram os níveis de glicose e lactato em prever a etiologia infecciosa da meningite.

Diagnóstico microbiológico

Nas infecções neurocirúrgicas, principalmente nas relacionadas à inserção de cateteres, a infecção se desenvolve via colonização da flora da pele e ocorre nas primeiras semanas após a implantação do cateter e, na maioria das séries, *Staphylococcus coagulase-negativo* é a bactéria mais comum, seguido

pelo *Staphylococcus aureus*. Os difteroides, a exemplo do *Propionibacterium acnes* como germes colonizadores de pele têm também papel importante. Em pacientes com lesão de meninges e fistula líquórica que não receberam profilaxia antibiótica, germes do trato respiratório superior, principalmente *Streptococcus pneumoniae*, são comuns. Embora menos prevalente, *Enterococcus* é também um agente importante e está associada principalmente à presença de dispositivos neurocirúrgicos, sendo cada vez mais frequente o aparecimento de cepas resistentes à vancomicina.

Bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Oxytoca*, *Listeria monocitogenes*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* e *Serratia marcescens*, são bastante descritas e alcançam papel importante nas infecções relacionadas a cateter de DVE. Infecções por bactérias não fermentadoras como *Pseudomonas aeruginosas* e *Acinetobacter baumannii* têm também grande prevalência nos pacientes portadores de cateter intraventricular e trazem consigo uma alta mortalidade. Infecção por *Acinetobacter baumannii* corresponde a 4,5% das infecções neurocirúrgicas e a 11% nos pacientes que usam cateter intraventricular. Infecções fúngicas associadas à *Candida albicans* também são descritas, além das infecções polimicrobianas que também devem ser lembradas.

O diagnóstico de infecção bacteriana requer uma cultura do LCR positiva ou uma cultura líquórica negativa, mas com um teste de detecção do antígeno bacteriano positivo ou com identificação da bactéria pelo Gram. Em 2000, um consenso organizado pela British Society of Antimicrobial Chemotherapy recomendou o uso empírico de antibiótico para todos os pacientes com sinais de meningite pós-cirúrgica e a retirada do tratamento após 48 a 72 horas se a cultura do LCR for negativa.

Exames de imagem

Ultrassonografia do abdome pode ajudar no diagnóstico de mau funcionamento de válvulas de derivação ventriculoperitoneal, podendo-se observar cistos peritoneais, coleção próximo à extremidade do cateter ou espessamento da parede do intestino. Tomografia do abdome pode complementar este estudo.

Estudos de imagem do sistema nervoso central na maioria das vezes não indicam sinais de infecção, exceto quando se observa a presença de abscesso, espessamento meníngeo ou da parede dos ventrículos. A presença de sangue intraventricular é fator de risco para MA. Em séries publicadas, a contribuição da imagem neste diagnóstico é parca, rondando cerca de 12%.

Prevenção e tratamento

O tratamento de infecção no pós-operatório de neurocirurgia é dirigido ao modelo da complicação. Infecções relacionadas a cateteres neurocirúrgicos acontecem devido à aderência de micro-organismos na sua superfície, formando um biofilme, o que faz o diagnóstico laboratorial difícil e o tratamento desafiador. O tratamento relacionado à infecção do cateter neurocirúrgico envolve inicialmente a retirada do cateter e a recolocação, idealmente, quando a infecção tiver sido debelada.

Técnicas assépticas no implante de cateteres no sistema nervoso central reduzem taxas de infecção, e cateteres impregnados com antibióticos podem ser benéficos. Profilaxia antibiótica tem impacto em reduzir infecção e recomenda-se o seu uso nas primeiras 24 horas. Com base na flora de pele, vancomicina deve ser o antibiótico de escolha para profilaxia.

A terapia antibiótica inicial empírica nas infecções que seguem procedimentos neurocirúrgicos deve ter como escolha um antibiótico dirigido a *Staphylococcus coagulase-negativo*, como a vancomicina e um antibiótico que possa cobrir bactérias Gram-negativas, sendo indicados cefepime ou meropenem. Para cepas isoladas de *Staphylococcus aureus* não resistentes à meticilina, a oxacilina é a melhor opção.

Linezolida pode ser uma opção para infecção por *Staphylococcus*, embora não pareça ser superior à vancomicina, e o seu uso para infecção do SNC ainda não tem base em evidências fortes. Não se sabe ao certo o seu grau de penetração na barreira hematoencefálica, mas pode ser uma boa opção para o tratamento de *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE).

O aparecimento crescente de *Pseudomonas aeruginosas* resistente a cefalosporinas de terceira geração tem trazido uma mudança na estratégia de tratamento desses pacientes. O aparecimento de cepas de *Acinetobacter baumannii* multiresistentes levou ao uso da colistina nos EUA e da polimixina B em nosso País. Rifampicina oral pode ser utilizada como estratégia coadjuvante.

Apesar de ser um procedimento altamente tóxico, o uso de drogas por via intraventricular ou intratecal adveio em virtude do aparecimento de bactérias multirresistentes e por conta da má penetração de antibióticos no LCR. Em nosso meio, o uso da polimixina B tem sido feito e se baseia em estudos que demonstram que o sucesso terapêutico supera a toxicidade. Vimos descritos ainda o uso de amicacina, tobramicina e colistina (nos EUA). A dose muitas vezes é empírica e geralmente guiada pelo quociente inibitório, que é obtido pela divisão da concentração do antibiótico no LCR pela concentração inibitória mínima, não devendo exceder o valor de 10 a 20.

INFECÇÃO DE CORRENTE SANGÜÍNEA RELACIONADA A CATETER VENOSO CENTRAL

A primeira punção percutânea para cateterismo venoso central foi realizada por [Aubaniac em 1952](#); inicialmente utilizada com o objetivo de infusão rápida de volume. Posteriormente este procedimento foi difundido com o advento do suporte nutricional. Hoje, alcança utilidade diversa a despeito da monitorização hemodinâmica, suporte dialítico, realização de quimioterapia e plasmaférese, transplante de medula óssea, uso de antibioticoterapia, analgesia, entre outras.

Infecção da corrente sanguínea pode ser secundária, oriunda de sítios de infecção a distância ou primária, relacionada à colonização de cateteres intravasculares, principalmente cateteres venosos centrais (CVC). Nos Estados Unidos, ocorrem cerca de 250.000 casos de infecção nosocomial da corrente sanguínea a cada ano. Desses, estima-se que 50.000 a 120.000 são relacionados a CVC.

O estudo SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) avaliou 24.179 casos de infecção da corrente sanguínea em 49 hospitais em um período de sete anos e concluiu que a taxa de mortalidade desses pacientes foi de 27%. Aproximadamente 51% (50,5%) dos casos de infecção da corrente sanguínea ocorreram na unidade de terapia intensiva (UTI). Entre os casos de infecção da corrente sanguínea relacionada a cateteres (ICSRC), a infecção dos CVC foi responsável por 72%.

Tipos de cateteres e fatores de risco

Os CVC podem ser de inserção cirúrgica ou percutânea. Os cateteres de inserção cirúrgica são tunelizados (ou semi-implantáveis) ou totalmente implantáveis. Os cateteres tunelizados são utilizados principalmente para realização de hemodiálise. Uma parte do cateter está inserida por baixo da pele e existe um manguito antimicrobiano na sua emergência (*cuff* de Dacron e/ou *Vita cuff*). São representados principalmente pelos cateteres de Hickman e Broviac. Os cateteres totalmente implantáveis possuem um reservatório para infusão de drogas, dieta ou coleta de sangue, e todos os seus componentes ficam localizados no tecido subcutâneo. São principalmente utilizados em oncologia para realização de quimioterapia.

Os cateteres centrais de inserção percutânea (não tunelizados) são cateteres de curta permanência.

Geralmente são inseridos através da veia subclávia, jugular ou femoral. Protótipo desses cateteres são os cateteres de único lúmen, duplo lúmen, triplo lúmen e cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz). Cateteres centrais de inserção periférica (PICC – *peripherally inserted central catheters*) vêm ganhando espaço pelo baixo risco de complicações relacionado à punção e são bem tolerados.

Fatores relacionados ao maior risco de infecção nosocomial da corrente sanguínea são: transplante de medula óssea, nutrição parenteral, doença crônica, desnutrição, perda da integridade da pele, assim como extremos de idade. Em uma revisão sistemática de 200 estudos publicados sobre risco de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central (ICSRC), Maki e colaboradores encontraram em ordem de maior incidência: cateter de Swan-Ganz (3,7%; 95% IC 2,4-5,0); os CVC não tunelizados e não impregnados com antibióticos (2,7%; 95% IC 2,6-2,9); os CVC tunelizados e não impregnados com antibióticos (1,7%; 95% IC 1,2-2,3); e os CVC tunelizados e com manguito antimicrobiano (1,6%; 95% IC 1,5-1,7). Os PICC apresentaram um risco de 1,1% (95% IC 0,9-1,3) e os cateteres centrais impregnados com antibióticos (minociclina-rifampicina) um risco de infecção de 1%.

Embora não haja estudos randomizados avaliando o risco de ICSRC, relacionando ao local da punção, trabalhos prospectivos e observacionais demonstram maior risco da punção femoral, seguido da jugular e subclávia. O risco de trombose venosa também é maior na inserção femoral. A quantidade de vias do cateter também é relacionada ao maior risco de ICSRC.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Infecções locais relacionadas ao cateter central são representadas pela colonização do cateter, infecção do sítio de inserção, infecção do trajeto pelo subcutâneo (túnel), flebite ou infecção do reservatório. Infecções sistêmicas podem acometer a corrente sanguínea (ICSRC), gerar infecções complicadas como tromboflebite supurativa e infecções a distância (endocardite, osteomielite e abscesso metastático).

Ocorrem ICSRC quando um germe, após colonizar o CVC, resulta uma bacteremia ou sepse. O mais sensível achado clínico é febre, porém este sinal tem pouca especificidade. Outras manifestações clínicas incluem alterações do estado mental, instabilidade hemodinâmica e demais sintomas e sinais de infecção que pioram abruptamente após a infusão de soluções. Inflamação e secreção purulenta em volta da inserção do cateter têm grande especificidade, mas pouca sensibilidade. A melhora dos sintomas nas 24 horas após a retirada do cateter sugere, mas não prova, que a infecção da corrente sanguínea é relacionada ao cateter.

O diagnóstico de colonização do cateter é feito através do crescimento de > 15 unidades formadoras de colônia (UFC) na cultura semiquantitativa ou > 10² UFC (quantitativa) do segmento distal do cateter (5 cm), na ausência de sinais clínicos de infecção da corrente sanguínea. A colonização do CVC pode ocorrer através da sua superfície externa por germes da própria pele do paciente ou por intermédio das mãos do profissional de saúde; ou pela superfície interna dos cateteres gerada pela manipulação inadequada da via de infusão, contaminação das soluções de infusão ou por disseminação sanguínea através de focos de infecção a distância. Trombose do CVC aumenta substancialmente o risco de infecção, mas o uso de agentes trombolíticos na luz do cateter não está recomendado como terapia adjuvante. O uso da heparina reduz a formação de fibrina e reduz o risco de infecção.

Após suspeita de ICSRC, o cateter deve ser retirado e a sua extremidade (5 cm distais que não se encontram em contato com o tecido subcutâneo) deve ser enviada para cultura, ao mesmo tempo que se colhem duas ou mais culturas de uma veia periférica. O diagnóstico definitivo ocorre se houver crescimento do mesmo germe em pelo menos uma cultura periférica e na cultura da ponta do cateter central. Se houver suspeita de infecção do cateter de Swan-Ganz, cultura do introdutor também deverá ser realizada. Na presença de secreção adjacente ao cateter central, esta deve ser colhida e enviada

para realização de Gram e cultura. Para cateteres implantáveis, a cultura do material contido no reservatório tem maior importância no diagnóstico de ICSRC em relação à cultura da ponta do cateter.

Para a realização da cultura do sangue periférico, deve-se fazer a assepsia da pele com álcool, tintura de iodo ou clorexidina alcoólica (>0,5%), que é superior ao uso de Povidine[®] tópico.

Se não for possível retirar o cateter central (cateteres implantáveis ou semi-implantáveis, coagulopatia, discrasias sanguíneas) depois de adequada assepsia da sua via de entrada, recomenda-se coletar amostras pareadas do cateter e da veia periférica. No caso de impossibilidade de coleta periférica, devem-se coletar duas ou mais amostras dos diferentes lumens do cateter. O diagnóstico de ICSRC é estabelecido se na cultura da amostra colhida através do cateter e na cultura do sangue periférico crescer o mesmo germe, sendo exigido que o crescimento da amostra do cateter ocorra duas horas antes da amostra do sangue periférico e com número de colônias três vezes maior.

Alternativamente, culturas quantitativas obtidas das amostras dos lumens do cateter podem sugerir colonização/infecção se houver crescimento do mesmo germe com contagem de colônias superior a três vezes a de um lúmen com relação ao outro. Apesar do benefício do uso de cateteres impregnados com antibióticos, estes podem gerar resultados falsos negativos em suas culturas. Sem uma evidência clara de ICSRC, não há evidências que apoiem a retirada rotineira de cateteres centrais.

Técnicas diagnósticas modernas têm sido utilizadas para o rápido diagnóstico de infecção relacionada a cateter, a exemplo da detecção do DNA ribossomal 16S bacteriano através da técnica de PCR. Essas técnicas não são comumente utilizadas em laboratórios de microbiologia.

Aspectos microbiológicos

Antes da década de 1980, as infecções nosocomiais da corrente sanguínea ocorriam predominantemente por germes Gram-negativos. Desde então, infecções relacionadas a germes Gram-positivos têm aumentado substancialmente. Nas duas últimas décadas, passamos a conviver com um número cada vez maior de resistência bacteriana a antibióticos (Wisplinghoff). O perfil microbiológico do estudo SCOPE observou maior incidência de infecção por estafilococos coagulase-negativos (ECN) (31%), seguido por *Staphylococcus aureus* (20%), *Enterococcus* (9%), *Candida species* (9%), *Escherichia coli* (6%), *Klebsiela species* (5%), *Pseudomonas aeruginosas* (4%), *Enterobacter species* (4%), *Serratia species* (2%) e *Acinetobacter baumannii* (1%). Desses pacientes, 13% apresentavam infecção polimicrobiana. Neste estudo, em pacientes ortopédicos e obstétricos, os germes mais comuns foram *S. aureus* e *E. coli*, respectivamente. Em pacientes neutropênicos foi mais comum a infecção por *Streptococcus viridans*. A maior mortalidade ocorreu nas infecções por *P. aeruginosas* e *Candida spp.* (39%). Infecções por ECN e *S. aureus* foram associadas à contaminação através da pele do paciente, enquanto infecções por bactérias Gram-negativas foram associadas à manipulação pelas mãos dos profissionais de saúde.

Hemoculturas positivas para *S. aureus*, ECN ou *Candida spp.*, na ausência de outro foco de infecção evidente, leva a uma grande probabilidade de ICSRC.

Prevenção e tratamento

Programas educacionais para os profissionais de saúde reduziram em até 41% a incidência de ICSRC ($p = 0,019$). Supervisão direta do intensivista ao residente também demonstrou impacto em reduzir índice de ICSRC.

O estudo SCOPE observou uma resistência a meticilina em 41% dos *S. aureus* isolados e em 75% dos ECN (SCOPE). Desta forma, a vancomicina é recomendada para terapia empírica inicial. Em

instituições em que há predominância de *S. aureus* metilino-resistente (MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), em que a concentração inibitória mínima da vancomicina é maior que 2 ug/mL, o seu uso empírico deve ser substituído pelo uso da daptomicina. Não está autorizado o uso da linezolida para o tratamento empírico da ICSRC. Com o aparecimento frequente de *Enterococcus* resistentes à vancomicina, a linezolida pode ser uma boa alternativa (SCOPE). Raad demonstrou *in vitro* que a minociclina, a daptomicina e a tigeciclina foram superiores à vancomicina e à linezolida em inibir o crescimento de *S. aureus* metilino-resistentes.

A terapia empírica para bactérias Gram-negativas deve ser indicada com base na gravidade do quadro. Cobertura empírica para bacilos Gram-negativos multirresistentes, como *P. aeruginosa*, deve ser realizada em pacientes neutropênicos, em sepse grave ou em pacientes previamente colonizados; até um possível descalonamento. Em ICSRC em posição femoral, cobertura empírica para bacilos Gram-negativos e *Candida species* deve ser realizada.

A terapia empírica dirigida à provável candidemia deve ser utilizada em pacientes sépticos que estejam na condição de uso de nutrição parenteral, uso prolongado de antibiótico de amplo espectro, com doença hematológica maligna, em receptores de medula óssea e órgãos sólidos, em cateteres de posição femoral e em pacientes colonizados em múltiplos sítios. A terapia empírica deve ser realizada com uma equinocandina. Fluconazol deve ser utilizado apenas em pacientes que não se expuseram a derivados imidazólicos nos últimos três meses ou quando o risco de infecção por *Candida crusei* e *Candida glabrata* é baixo. Quando avaliamos a duração do tratamento antifúngico, o primeiro dia de uso é considerado a partir da primeira cultura negativa do sangue e o tratamento deve ser prolongado por mais 14 dias.

Em ICSRC, a remoção dos CVC de curta permanência é imperativa se for identificada infecção por bacilos Gram-negativos, *S. aureus*, *enterococcus*, fungos e micobactérias. A ICSRC por ECN pode ser conduzida conservando-se a permanência do cateter central.

A antibioticoterapia deve ser realizada por 5 a 7 dias, prolongando-se para 10 a 14 dias se for optado por não retirar o cateter infectado. Em infecção por *S. aureus* o seu tratamento deve ser estendido por 14 dias ou mais. Infecção por *Enterococcus* e bacilos Gram-negativos deve ser tratada por 7 a 14 dias. Antibioticoterapia por 4 a 6 semanas deve ser considerada em pacientes com ICSRC complicadas (estendendo para 6 a 8 semanas para pacientes com osteomielite) e naqueles pacientes com persistente fungemia ou bacteremia (ocorrendo após 72 horas da retirada do cateter e do início do antimicrobiano).

REFERÊNCIAS

American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15; 171(4):388–416.

André, C, Freitas, GR Terapia Intensiva em Neurologia e Neurocirurgia – Métodos de Monitorização em Situações Especiais. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

Aubaniac, R. Subclavian intravenous injection; advantages and technic. *Presse Med*. 1952 Oct 25; 60(68):1456.

Bagshaw, SM, Laupland, KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19(1):67–71. [Fe].

- Banerjee, SN, Emori, TG, Culver, DH, Gaynes, RP, Jarvis, WR, Horan, T, Edwards, JR, Tolson, J, Henderson, T, Martone, WJ. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991 Sep 16; 91(3B):86S–89S.
- Beer, R, Lackner, P, Pfausler, B, Schmutzhard, E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol.* 2008; 255(11):1617–1624.
- Brown, EM, Louvois, J, Bayston, R, Lees, PD, Pople, IK. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Therapy. *Br J Neurosurg.* 2000; 14:7–12.
- Carmel, PW, Greif, LK. The aseptic meningitis syndrome: a complication of posterior fossa surgery. *Pediatr Neurosurg.* 1993; 19:276–280.
- Christian Berger, MD, Stefan Schwarz, MD, Wolf, R, Schaebitz, MD, Alfred Aschoff, MD, Stefan Schwab, MD. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Crit Care Med.* 2002; 30(8):1778–1781. [Aug].
- Conen, A, Walti, LN, Merlo, A, Fluckiger, U, Battegay, M, Trampuz, A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 1; 47(1):73–82.
- David, K. Warren, Zack, Jeanne E., Mayfield, Jennie L., Chen, Alexander, Prentice, Donna, Fraser, Victoria J., Kollef, Marin H. The Effect of an Education Program on the Incidence of Central Venous Catheter-Associated Bloodstream Infection in a Medical ICU. *Chest.* 2004; 126:1612–1618.
- Dettenkofer, M, Ebner, W, Els, T, Babikir, R, Lucking, C, Pelz, K, Rüden, H, Daschner, F. Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. *J Neurol.* 2001; 248(11):959–964. [Nov].
- Dezfulian, C, Shojania, K, Collard, HR, Kim, HM, Matthay, MA, Saint, S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2005; 118(1):11–18. [Jan].
- Dobbins, BM, Catton, JA, Kite, P, McMahon, MJ, Wilcox, MH. Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med.* 2003; 31(6):1688–1690.
- Drakulovic, MB, Torres, A, Bauer, TT, Nicolas, JM, Nogué, S, Ferrer, M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet.* 1999 Nov 27; 354(9193):1851–1858.
- Dudrick, SJ, et al. Long-term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. *Surgery.* 1968; 64:134–142.
- Ersoz, M, Tunc, H, Akyuz, M, Ozel, S. Bladder storage and emptying disorder frequencies in hemorrhagic and ischemic stroke patients with bladder dysfunction. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(5):395–399.
- Ersoz, M, Ulusoy, H, Oktar, MA, Akyuz, M. Urinary tract infection and bacteriuria in stroke patients:

frequencies, pathogen microorganisms, and risk factors. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007; 86(9):734–741. [Sep].

Ewig, S, Torres, A, El-Ebiary, M, Fábregas, N, Hernández, C, González, J, Nicolás, JM, Soto, L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(1):188–198. [Jan].

Falagas, ME, Bliziotis, IA, Tam, VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29(1):9–25. [Jan].

Fields, LB. Oral care intervention to reduce incidence of ventilator-associated pneumonia in the neurologic intensive care unit. *J Neurosci Nurs*. 2008; 40(5):291–298. [Oct].

Forgacs, P, Geyer, CA, Freidberg, SR. Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan 15; 32(2):179–185.

Frontera, JA, Fernandez, A, Schmidt, JM, Claassen, J, Wartenberg, KE, Badjatia, N, Parra, A, Connolly, ES, Mayer, SA. Neurosurgery. *Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage*. 2008; 62(1):80–87. [Jan].

Garnacho-Montero, J, Sa-Borges, M, Sole-Violan, J, Barcenilla, F, Escoreca-Ortega, A, Ochoa, M, Cayuela, A, Rello, J, Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med*, 2007;35(8):1888–1895 Aug

Garrett, VE, Scott, JA, Costich, J, Aubrey, DL, Gross, J. Bladder emptying assessment in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989; 70(1):41–43. [Jan].

Gould, CV, Umscheid, CA, Agarwal, RK, Kuntz, G, Pegues, DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. [CDC Online Publication Available at: http://www.premierinc.com/safety/topics/guidelines/downloads/CAUTI_Guideline2009final.p](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5110a1.htm) [2009.].

Greer, DM, Funk, SE, Reaven, NL, Ouzounelli, M, Uman, GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2008; 39:3029–3035.

Griffiths, J, Barber, VS, Morgan, L, Young, JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ*. 2005 May 28; 330(7502):1243.

Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5110a1.htm>.

Heyland, DK, Dodek, P, Muscedere, J, Day, A, Cook, D, Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008; 36(3):737–744. [Mar].

Hilker, R, Poetter, C, Findeisen, N, Sobesky, J, Jacobs, A, Neveling, M, Heiss, WD. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke*. 2003; 34(4):975–981. [Apr].

Hochreiter, M, Köhler, T, Schweiger, AM, Keck, FS, Bein, B, von Spiegel, T, Schroeder, S. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009; 13(3):R83.

Horan, T, Andrus, M, Dudeck, M. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Disponível em: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf, 2009.

Huang, CR, Lu, CH, Chuang, YC, Tsai, NW, Chang, CC, Chen, SF, Wang, HC, Chien, CC, Chang, WN. Adult *Pseudomonas aeruginosa* meningitis: high incidence of underlying medical and/or postneurosurgical conditions and high mortality rate. *J Infect Dis*. 2007; 60(6):397–399. [Nov].

Huang, CR, Lu, CH, Chuang, YC, Tsai, NW, Chang, CC, Chen, SF, Wang, HC, Chien, CC, Chang, WN. Adult *Pseudomonas aeruginosa* Meningitis: High Incidence of Underlying Medical and/or Postneurosurgical Conditions and High Mortality Rate. *J Infect Dis*. 2007; 60:397–399.

James, HE, Walsh, JW, Wilson, HD, Connor, JD. The management of cerebrospinal fluid shunt infections: a clinical experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 1981; 59(3–4):157–166.

Joffe, AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med*. 2007; 22(4):194–207.

Klompas, M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA*. 2007 Apr 11; 297(14):1583–1593.

Kostadima, E, Kaditis, AG, Alexopoulos, EI, Zakynthinos, E, Sfyras, D. Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J*. 2005; 26(1):106–111. [Jul].

Kumar, A, Roberts, D, Wood, KE, Light, B, Parrillo, JE, Sharma, S, Suppes, R, Feinstein, D, Zanotti, S, Taiberg, L, Gurka, D, Kumar, A, Cheang, M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(6):1589–1596. [Jun].

Laguna Del Estal, P, García Zubiri, C, García Madero, R, Gil Navarro, M. Meningitis enterocócica en adultos. *Neurologia*. 2009; 24(4):245–248. [May].

Laguna-Del Estal, P, Castañeda-Pastor, A, Gil-Navarro, M, García-Madero, R, López-Cano Gómez, M, Agud-Fernández, M. Estudio comparativo de las meningitis por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos em adultos. *Rev Neurol*. 2009 Jan 1-15; 48(1):2–6.

Leib, SL, Boscacci, R, Gratzl, O, Zimmerli, W. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid (CSF) Lactate Level Versus CSF/Blood Glucose Ratio for the Diagnosis of Bacterial Meningitis Following Neurosurgery. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(1):69–74. [Jul].

Leonard, A. Mermel, DO, ScM, AM(Hon). Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Ann Intern Med.* 2000; 132:391–402.

Lisboa, T, Rello, J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is there a gold standard and a simple approach? *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21(2):174–178. [Apr].

Little, JR, Murray, PR, Traynor, PS, Spitznagel, E. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med.* 1999; 107(2):119–125. [Aug].

López-Cortés, LF, Marquez-Arbizu, R, Jimenez-Jimenez, LM, Jimenez-Mejías, E, Caballero-Granado, FJ, Rey-Romero, C, Polaina, M, Pachón, J. *Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-[alpha], interleukin-1[beta], interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients.* January 2000; 28(1):215–219.

Lorente, L, Henry, C, Martín, MM, Jiménez, A, Mora, ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Critical Care.* 2005; 9:R631–R635.

Lozier, A, Sciacca, R, Romagnoli, M, Connolly, E. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2002; 51(1):170–181.

Lyke, KE, Obasanjo, OO, Williams, MA, O'Brien, M, Chotani, R, Perl, TM. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(12):2028–2033.

Maki, DG, Kluger, DM, Crnich, CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(9):1159–1171. [Sep].

Maki, DG, Mermel, LA. Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998:689–724.

Maki, DG, Weise, CE, Sarafin, HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977 Jun 9; 296(23):1305–1309.

Mayhall, CG, Archer, NH, Lamb, VA, et al. Ventriculostomy-related infections: a prospective epidemiologic study. *N Engl J Med.* 1984; 310:553–559.

McCarthy, PJ, Patil, S, Conrad AS and Scott, LK. International and Specialty Trends in the Use of Prophylactic Antibiotics to Prevent Infectious Complications after Insertion of External Ventricular Drainage Devices. *Neurocrit Care.* 2010; 12:220–224.

McClelland, S, III., Hall, WA. Postoperative Central Nervous System Infection: Incidence and Associated Factors in 2111 Neurosurgical Procedures. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:1555–1559.

Mermel, LA, Allon, M, Bouza, E, Craven, DE, Flynn, P, O'Grady, NP, Raad, II, Rijnders, BJ, Sherertz, RJ, Warren, DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1; 49(1):1–45.

Mermel, LA, McCormick, RD, Springman, SR, Maki, DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med.* 1991; 91:197S–205S.

Munasinghe, RL, Yazdani, H, Siddique, M, Hafeez, W. Appropriateness of use of indwelling urinary catheters in patients admitted to the medical service. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22:647–649.

Noetzel, MJ, Baker, RP. Shunt fluid examination: risks and benefits in the evaluation of shunt malfunction and infection. *J Neurosurg.* 1984; 61(2):328–332. [Aug].

Ntziora, F, Falagas, ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother.* 2007; 41:296–308.

Patir, R, Mahapatra, AK, Banerji, AK. Risk factors in postoperative neurosurgical infection: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien).* 1992; 119:80–84.

Pegues, D, Axelrod, P, McClarren, C, Eisenberg, BL, Hoffman, JP, Ottery, FD, Keidan, RD, Boraas, M, Weese, J. Comparison of infections in Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *J Surg Oncol.* 1992; 49(3):156–162. [Mar].

Pittet, D, Li, N, Woolson, RF, Wenzel, RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(6):1068–1078. [Jun].

Raad, I, Davis, S, Becker, M, Hohn, D, Houston, D, Umphrey, J, Bodey, GP. Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. *A safe and cost-effective alternative for long-term venous access Arch Inter Med.* 1993 Aug 9; 153(15):1791–1796.

Raad, I, Hanna, H, Jiang, Y, Dvorak, T, Reitzel, R, Chaiban, G, Sherertz, R, Hachem, R. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(5):1656–1660. [May].

Raad, II, Baba, M, Bodey, GP. Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis*, 1995;20(3):593–597 Mar

Ramos-Martínez, A, Heras-Carballo, T, Fernández-Mateos, C, Reina, L, Álvarez de Espejo-Montiel, T, Escamilla-Fernández, N, Sánchez-Romero, I, Millán, I. Meningitis postquirúrgica. Características diferenciales de la meningitis aséptica post-quirúrgica. *Neurocirugía.* 2009; 20:103–109.

Ratilal, BO, Costa, J, Sampaio, C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intratecal ventricular shunts. *Cochrane Database Syst Rev.* 3, 2006 Jul 19. [CD005365].

Rello, J. Bench-to-bedside review: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care.* 2005; 9(3):259–265. [Jun].

Rodríguez Guardado, A, Blanco, A, Asensi, V, Pérez, F, Rial, JC, Pintado, V, Bustillo, E, Lantero, M, Tenza, E, Alvarez, M, Maradona, JA, Cartón, JA. Multidrug-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob*

Chemother. 2008; 61(4):908–1358. [Apr].

Rodríguez Guardado, A, Blanco, A, Asensi, V, Pérez, F, Rial, JC, Pintado, V, Bustillo, E, Lantero, M, Tenza, E, Alvarez, M, Maradona, JA, Cartón, JA. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(4):908–913. [Apr].

Ross, D, Rosegay, H, Pons, V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J Neurosurg.* 1988; 69:669–674.

Safdar, N, Maki, DG. Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med.* 2002; 30(12):2632–2635. [Dec].

Scannapieco, FA, Yu, J, Raghavendran, K, Vacanti, A, Owens, SI, Wood, K, Mylotte, JM. A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *Crit Care.* 2009; 13(4):R117.

Schade, RP, Schinkel, J, Roelandse, FW, Geskus, RB, Visser, LG, van Dijk, J, Marc, C, Voormolen, JH, Van Pelt, H, Kuijper, EJ. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg.* 2007; 106(5):941. [May].

Scheithauer, S, Bürgel, U, Ryang, YM, Haase, G, Schiefer, J, Koch, S, Häfner, H, Lemmen, S. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(12):1381–1385. [Dec].

Scheithauer, S, Bürgel, U, Ryang, YM, Haase, G, Schiefer, J, Koch, S, Häfner, H, Lemmen, S. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(12):1381–1385. [Dec].

Schwarz, S, Bertram, M, Schwab, S, Andrassy, K, Hacke, W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med.* 2000; 28(6):1828–1832.

Se, YB, Chun, HJ, Yi, HJ, Kim, DW, Ko, Y, Oh, SJ. Incidence and risk factors of infection caused by vancomycin-resistant enterococcus colonization in neurosurgical intensive care unit patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 46(2):123–129. [Aug].

Skinner, PR, Taylor, AJ, Coakham, H. Propionibacteria as a cause of shunt and postneurosurgical infections. *J Clin Pathol.* 1978; 31(11):1085–1090. [Nov].

Tacconelli, E, Cataldo, MA, Albanese, A, Tumbarello, M, Arduini, E, Spanu, T, Fadda, G, Anile, C, Maira, G, Federico, G, Cauda, R. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2008; 69(4):337–344. [Aug].

Tavares, WM, Machado, AG, Matushita, H, Plese, JPP. CFC markers for diagnosis of bacterial meningitis in neurosurgical postoperative patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64(3-A):592–595.

Papadimos, Thomas J, Hensely, Sandra J, Duggan, Joan M, Hofmann, James P, Khuder, Sadik A,

Borst, Marilyn J, Fath, John J. Intensivist supervision of resident-placed central venous catheters decreases the incidence of catheter-related blood stream infections. Short report. *Patient Safety in Surgery*. 2008; 2:11.

Tokars, JI, Cookson, ST, McArthur, MA, Boyer, CL, McGeer, AJ, Jarvis, WR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 7; 131(5):340–347.

Trottier, SJ, Veremakis, C, O'Brien, J, Auer, AI. Femoral deep vein thrombosis associated with central venous catheterization: results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 1995; 23:52–59.

Tunkel, AR, Hartman, BJ, Kaplan, SL, Kaufman, BA, Roos, KL, Scheld, WM, Whitley, RJ. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39:1267–1284.

Upadya, A, Thorevska, N, Sena, KN, Manthous, C, Amoateng-Adjepong, Y. Predictors and consequences of pneumonia in critically ill patients with stroke. *J Crit Care*. 2004; 19(1):16–22. [Mar].

Warwick, S, Wilks, M, Hennessy, E, Powell-Tuck, J, Small, M, Sharp, J, Millar, MR. Use of quantitative 16S ribosomal DNA detection for diagnosis of central vascular catheter-associated bacterial infection. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(4):1402–1408. [Apr].

Wisplinghoff, H, Bischoff, T, Tallent, SM, Seifert, H, Wenzel, RP, Edmond, MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1; 39(3):309–317.

Young-Bem, SE, Hyoung-Joon, Chun, Hyeong-Joong, Yi, Dong-Won, Kim, Yong, Ko, Suck-Jun, Oh. Incidence and Risk Factors of Infection Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009; 46:123–129.

Zarrouk, V, Vassor, I, Bert, F, Bouccara, D, Kalamarides, M, Bendersky, N, Redondo, A, Sterkers, O, Fantin, B. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 15; 44(12):1555–1559.

PARTE 12

Neoplasias do Sistema Nervoso

ESBOÇO

Capítulo 80: Neoplasias do Sistema Nervoso Central

Neoplasias do Sistema Nervoso Central

Marcos Masini, Paulo Henrique Pires de Aguiar e Marcos Vinicius Calfatt Maldaun

Sob o aspecto anatomopatológico, os tumores do sistema nervoso central consistem em lesões expansivas que ocupam volume e podem ser originários de neoplasias, processos tumorais inflamatórios e vasculares. Portanto, trataremos neste capítulo apenas das neoplasias do sistema nervoso central (SNC), e, quando usarmos o termo tumores, estaremos nos referindo a elas.

O crescimento das neoplasias pode ser devido tanto ao aumento de células (hiperplasia) quanto ao aumento de volume de suas células (hipertrofia).

As neoplasias do sistema nervoso central se dividem em primárias e secundárias. As primárias podem ter origem no tecido neuroepitelial, aracnoide, células da oligodendróglia, micróglia e outros componentes intracranianos. As neoplasias secundárias advêm de metástases de focos primários, normalmente no pulmão, na mama, gastrointestinais, renais e melanoma.

Quanto à localização em relação ao neuroeixo, os tumores do SNC podem ser intra-axiais, que se originam dentro do parênquima cerebral – como os gliomas e metástases –, ou extra-axiais, que não nascem dentro do parênquima e dos espaços cisternais e/ou aracnóideos, mas se originam no parênquima cerebral e o comprimem – como os meningiomas e neurinomas.

Podemos classificá-los em craniobasais e não craniobasais. Os craniobasais são neoplasias que guardam relação com as estruturas anatômicas da base do crânio e cuja nutrição depende dessas estruturas. Por exemplo, podemos citar os nasoangiofibromas, adenomas hipofisários, craniofaringiomas, cordomas e condrossarcomas, schwannomas do nervo vestibular superior e do trigêmeo, quemodectomas e estesonoblastomas. Os tumores craniobasais podem se dividir em tumores da fossa anterior ou andar anterior, fossa média, e fossa posterior ou infratentoriais de base do crânio. Os não craniobasais podem ser supratentoriais e infratentoriais em relação ao tentório. Os supratentoriais podem ser extra ou intra-axiais, e extra ou intraventriculares. Os infratentoriais podem ser extra ou intraventriculares.

Podem ser também intrarraquianos, classificados em: a) intradurais intramedulares; b) intradurais extramedulares; c) extradurais; e d) extradurais e intradurais extramedulares.

A classificação dos tumores neuroepiteliais do SNC segundo a OMS ([Tabela 80.1](#)) é muito extensa e demonstra a diversidade de tecidos intracranianos e do próprio espaço intrarraquiano que podem originar neoplasias.

Tabela 80.1

Classificação atual das neoplasias intracranianas (OMS)

A. Tumores astrocíticos
• Astrocitoma (OMS grau II) • Astrocitoma anaplásico (maligno) (OMS grau III) • Glioblastoma multiforme (OMS grau IV) • Astrocitoma pilocítico (OMS grau I) • Astrocitoma subependimário de células gigantes (OMS grau II) • Xantastrocitoma pleomórfico (OMS grau I)
B. Tumores oligodendrogiais
• Oligodendroglioma (OMS grau II) • Oligodendroglioma anaplásico (OMS grau III)
C. Tumores de células endimárias
• Ependimoma (OMS grau II) • Ependimoma anaplásico (OMS grau III) • Ependimoma miospilar • Subependimoma (OMS grau I)
D. Gliomas mistos
• Oligoastrocitoma misto (OMS grau II) • Oligoastrocitoma anaplásico (OMS grau III) • Outros (p. ex., ependimoastrocitomas)
E. Tumores neuroepiteliais de origem incerta
• Espangioloblastoma polar (OMS grau IV) • Astroblastoma (OMS grau IV) • Gliomatosis cerebri (OMS grau IV)
F. Tumores do plexo corioide
• Papiloma do plexo corioide • Carcinoma do plexo corioide
G. Tumores neuronais e mistos neuronais-gliais
• Gangliocitoma • Gangliocitoma displásico do cerebelo (Lhermitte-Duclos) • Ganglioglioma • Ganglioglioma anaplásico • Ganglioglioma infantil desmoplásico • Astrocitoma infantil desmoplásico • Neurocitoma central • Tumor neuroepitelial desmoplásico • Neuroblastoma olfatório (estesioneuroblastoma) • Variante: neuroepitelioma olfatório
H. Tumores do parênquima pineal
• Pineocitoma • Pineoblastoma • Misto pineocitoma/pineoblastoma
I. Tumores com elementos neuroblásticos ou glioblásticos (tumores embrionários)
• Meduloepitelioma • Tumores neuroectodérmicos primitivos com diferenciação multipotente - meduloblastoma (variantes: medulomoblastoma, meduloblastoma melanocítico, meduloblastoma desmoplásico) - tumor neuroectodérmico primitivo cerebral • Neuroblastoma (variante: ganglioneuroblastoma) • Retinoblastoma • Ependimoblastoma
J. Outras neoplasias do SNC
J.A. Tumores da região selar
• Adenoma pituitário • Carcinoma pituitário • Craniofaringeoma
J.B. Tumores hematopoiéticos
• Linfomas malignos primários Plasmacitoma • Sarcoma granulocítico • Outros
J.C. Tumores de células germinativas
• Germinoma • Carcinoma embrionário • Tumor do saco vitelino (tumor do seio endodérmico) • Coriocarcinoma • Teratoma • Tumores de células germinativas mistos
J.D. Tumores das meninges
• Meningeoma - Variantes: meningotelial, fibroso (fibroblástico), transicional (misto), psamomatoso, angiomatoso, microcístico, secretor, células claras, cordoide, limfoplasmocitário e metaplásicos • Meningioma atípico • Meningioma anaplásico
J.E. Tumores não meningoteliais das meninges

1. Mesenquimais benignos
• Osteocartilaginosos • Lipoma • Histiocitoma fibroso • Outros
2. Mesenquimais malignos
• Condrosarcoma • Hemangiopericitoma • Rabdomyosarcoma • Sarcomatose meníngea • Outros
3. Lesões melanocíticas primárias
• Melanose difusa • Melanocitoma • Melanoma maligno • Variante melanomatose meníngea
4. Neoplasias hemopoéticas
• Linfoma maligno • Plasmocitoma • Sarcoma granulocítico
5. Tumores de histogênese incerta
• Hemangioblastoma (hemangioblastoma capilar)
<i>J.F. Tumores dos nervos cranianos e espinais</i>
1. Schwannoma (neurinoma, neurilemoma)
• Celular • Plexiforme • Melanótico
2. Neurofibroma
• Neurofibroma circunscrito (solitário) • Neurofibroma plexiforme
3. Tumor maligno da bainha nervosa (schwannoma maligno)
• Eptelióide • Mesenquimal divergente ou diferenciação epitelial • Melanótico
<i>J.G. Extensões locais de tumores regionais</i>
• Paraganglioma (quemodectoma) • Cordoma • Condroma • Condrossarcoma • Carcinoma
<i>J.H. Tumores metastáticos</i>
<i>J.I. Tumores não classificáveis</i>
<i>J.J. Cistos e lesões semelhantes a tumores</i>
• Cisto da bolsa de Rathke • Epidermoide • Dermoide • Cisto colóide do terceiro ventrículo • Cisto enterogênico • Cisto neuroglial • Tumor de células granulares (coristoma, pituitoma) • Hamartoma hipotalâmico neuronal • Heterotopia glial nasal • Granuloma plasmocitário

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Tem sido reportado que a incidência dos tumores invasivos primários do SNC nos Estados Unidos da América equivale a 6,6/100.000 /ano. Estima-se que a mortalidade devido a esses tumores chega a 4,7/100.000/ano. O número de casos novos por ano alcançou 18.400 pacientes, com 12.690 mortes nos em 2004. Em 2000, de acordo com a estatística mundial, o número de casos novos alcançou 176.000, com 128.000 mortes. As neoplasias cerebrais alcançam 85 a 90% dos tumores do SNC. A incidência de neoplasias primárias é maior em brancos, e a mortalidade é maior em homens.

Metástases cerebrais ocorrem em 10 a 15% dos casos de câncer sistêmico. Cerca de 40% de todos

os pacientes com câncer de pulmão desenvolverão metástases cerebrais, e, destes, 50% serão de pequenas células. Cerca de 10 a 30% dos pacientes com câncer de mama desenvolverão metástases cerebrais. Aproximadamente 6 a 43% nas séries clínicas de melanoma e de 10 a 90% nas autópsias apresentarão metástases cerebrais. Dos pacientes com câncer colorretal, 3 a 10% apresentarão metástases intracranianas, sendo 50% destas na fossa posterior. Em relação aos pacientes portadores de câncer no rim, 8 a 18% desenvolverão metástases cerebrais, sendo 5 a 50% de origem desconhecida do foco primário por ocasião do diagnóstico, e, após a cirurgia craniana, somente 75% terão diagnóstico final do foco primário. O pico de incidência ocorre da 5ª à 7ª década de vida.

A localização mais frequente das metástases cerebrais, segundo a série da Universidade de São Paulo, são os lobos frontal (14,6%), parietal (4,2%), temporal (4,2%) e o cerebelo (14,4%).

ETIOPATOGENIA E BIOLOGIA MOLECULAR

Atualmente, a formação de neoplasias está relacionada a agentes multifatoriais. Agentes ambientais como irradiação externa e trauma podem estar implicados na formação de meningiomas. Fatores genéticos como a superexpressão de certas proteínas (*erb-B*, *glis*, *rasc-myc*) e a ampliação de oncogenes (genes que produzem proteínas que promovem a proliferação e o crescimento anormal) podem estar relacionados à formação dos gliomas. A supressão de oncogenes pelas proteínas p16 e p21, e a sua inibição pela amplificação do MDM (*murine double minute*) estão envolvidas na gênese dos gliomas. Os antioncogenes (supressores de tumores) produzem proteínas que restringem o crescimento celular (proteína p53 e rb). A amplificação significa o aumento do número de cópias de um gene, geralmente relacionado a oncogênese e a maior malignidade. A deleção significa a perda de expressão de um gene supressor de tumor.

A hiperexpressão do rb (proteína do retinoblastoma) é importante na triagem de gliomas de alta agressividade, bem como a expressão de galactosina que nos permite diferenciar tumores da série astrocítica e da série oligodendrogliol, e também da série astrocítica maligna dos benignos.

O gene *rb1* foi identificado inicialmente no retinoblastoma familiar e regula o ciclo de divisão celular, inibindo a replicação do DNA. A mutação neste gene localizado no cromossomo 13q 14.2 está relacionada à formação de osteossarcomas, pinealomas, câncer de bexiga e câncer de pulmão.

Todavia, o guardião do genoma humano é o gene p53, localizado no braço curto do cromossomo 17, que se traduz na produção de uma proteína tetramérica, a proteína p53. Essa proteína é a responsável pela apoptose (processo natural de morte celular), regulando o ciclo biológico, além de controlar a fase G1, período pós-mitótico. A deleção ou quebra errônea do cromossomo 17p poderá acarretar a formação da proteína mutante p53, com consequente tumorigênese. A perda do gene 17p 11.2 está implicada na formação de astrocitomas e oligodendrogliomas. As mutações ou deleções nas bandas 22q11-q12 são especialmente críticas e estão associadas à formação de meningiomas.

A MDM, supracitada, forma complexos com a p53 que impedem sua ação. Quando hiperexpressos, aumentam o potencial tumorigênico das células.

O fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) produz o receptor de superfície tirosina quinase, que estimula a mitose e está implicada na gênese dos gliomas.

O PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) retira grupos fosfatados de proteínas e lipídeos, sinalizando e encerrando a divisão celular, além de estimular a apoptose, caracterizando-se como um gene supressor de tumor (Figura 80.1).

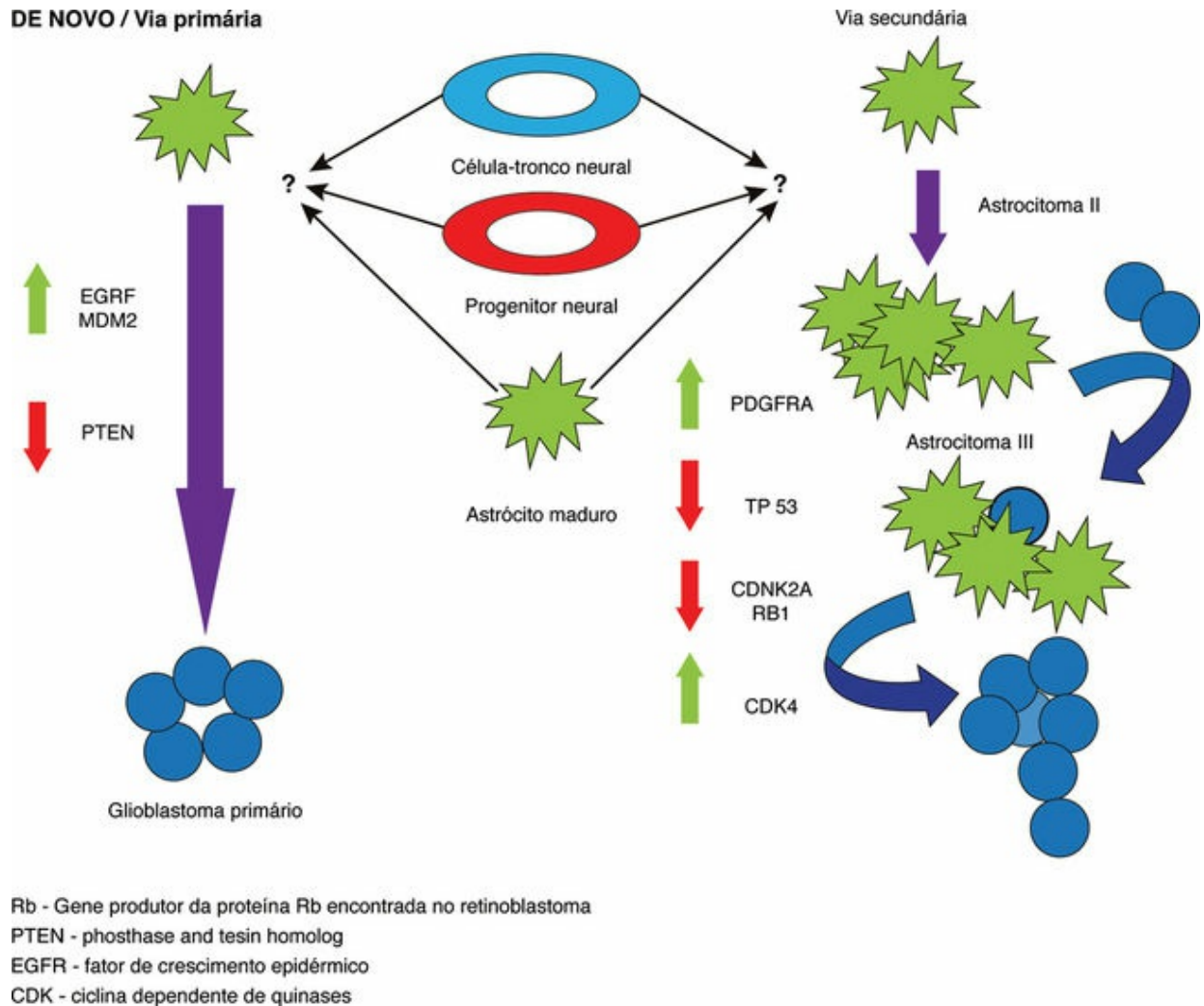


FIGURA 80.1 Sequência de eventos importantes na formação dos gliomas.

A terapia gênica será, no futuro, uma opção importante com base nos conhecimentos de biologia molecular no tratamento das neoplasias do SNC. Há diversas técnicas para a utilização da terapia gênica, e uma delas é o uso de enzima pró-droga, que permite a transferência de sequências de DNA para as células tumorais, tornando-as seletivamente sensíveis a uma pró-droga. O DNA transferido produtor da enzima timidina quinase (TK), DNA do vírus herpes simples tipo I, é fundamental para a ativação da pró-droga. A pró-droga ganciclovir (GCV), agente antiviral administrado sistemicamente, análogo da guanossina, inibe competitivamente as DNA-polimerases. Uma célula em processo de divisão necessita de DNA-polimerase. O GCV é ativado pela enzima TK do vírus herpes simples tipo I. As células em processo de divisão que produzem TK não sobrevivem na presença de GCV, pois há inibição do crescimento da cadeia de DNA e da síntese de proteínas. A [Figura 80.1](#) mostra a sequência de eventos importantes na formação dos gliomas.

A expressão da aquaporina tem sido demonstrada em um grupo restrito de neoplasias do sistema nervoso central nas suas duas formas básicas: aquaporina 1 (AQP1) e aquaporina 4 (AQP4), sendo mais estudada na formação de edema em gliomas, correlacionando-se a aquaporina 4 com avançado grau de malignidade e edema.

Moléculas de adesão estão envolvidas na invasibilidade do tecido pelas células neoplásicas. Nos gliomas, a perda da adesividade com a menor expressão das integrinas promove uma maior capacidade de invasão e migração celular. A invasão tecidual pelas células neoplásicas depende da emigração de células, sendo necessária a degradação da matriz extracelular que é realizada pelas metaloproteinases, principalmente as metaloproteinases MMP-2 e MMP-9. Estas duas degradam o

colágeno tipo IV, que é o principal elemento da matriz extracelular, junto com a laminina e a fibronectina.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Histórico clínico e exame clínico

O quadro clínico apresentado pelos pacientes portadores de tumores cerebrais é variado e altamente dependente da localização, volume tumoral, invasibilidade e velocidade de crescimento. Os pacientes com neoplasias supratentoriais intra-axiais de crescimento lento, como os gliomas de baixo grau, apresentam crises epiléptiformes parciais sensitivo-motoras, parciais complexas secundariamente generalizadas de longa duração. A cefaleia é incomum e déficits focais podem surgir quando áreas eloquentes são acometidas.

Neoplasias que acometem o sistema límbico podem causar alterações cognitivas de importância, como alterações do juízo, crítica, percepção sensorial, humor, vontade, linguagem. Pacientes com neoplasias intra-axiais de comportamento mais agressivo, como glioblastoma multiforme, astrocitomas anaplásicos e metástases, têm histórico de curta duração caracterizado por síndrome de hipertensão intracraniana, caracterizada por cefaleia, vômitos, turvação visual e visão dupla. A cefaleia normalmente é predominantemente holocraniana, noturna, acompanhada de vômitos. As neoplasias malignas intra-axiais causam a pressão intracraniana devido ao crescimento rápido da massa tumoral, aumentando o volume sem a devida compensação venosa e líquórica; há também formação de cistos intratumorais, loculação de cisternas líquóricas, sangramento tumoral aumentando o volume e edema peritumoral. Os tumores extra-axiais não craniobasais, como os meningiomas parassagitais de convexidade, tentoriais e intraventriculares, têm um crescimento normalmente lento, causando déficits focais, cefaleia focal por distensão da dura-máter e crises parciais focais e parciais complexas secundariamente generalizadas.

As neoplasias intraventriculares supratentoriais podem levar à obstrução do fluxo líquórico ventricular, o que acarreta hipertensão intracraniana. Os cistos coloides de terceiro ventrículo, os neurocitomas, e os astrocitomas subependimários de células gigantes devem ser sempre lembrados. Os tumores de ventrículos laterais – como os papilomas de plexo coroide e ependimomas – podem desenvolver hipertensão intracraniana por hidrocefalia obstrutiva ou por hiperprodução líquórica. Os tumores da porção posterior do terceiro ventrículo e da região pineal – como os tumores de células germinativas, gliomas, pinealomas e pineoblastomas – podem determinar alterações na motricidade ocular extrínseca, como desvio conjugado do olhar para baixo e síndrome de Parinaud, por invasão da área pré-tectal e tectal.

Os tumores intra-axiais da fossa posterior, como os gliomas de tronco cerebral, produzem história arrastada de síndrome de nervos cranianos por comprometimento nuclear no tronco cerebral antes de produzir obstrução do quarto ventrículo. Os meduloblastomas, e ependimomas, normalmente comuns na faixa etária pediátrica, causam hipertensão intracraniana por obstrução do quarto ventrículo e síndrome cerebelar axial por se situarem normalmente na linha média. As neoplasias do hemisfério cerebelar – como as metástases de mama e hemangioblastomas (os tumores mais comuns em adultos) – e os astrocitomas pilocíticos podem causar síndrome cerebelar apendicular, com incoordenação e queixas de distúrbio de marcha.

Os tumores craniobasais da fossa anterior mais comuns na faixa etária pediátrica são os nasoangiofibromas, que produzem distorções da face, sangramento nasal, perda visual e alteração da órbita. Os esteseoneuroblastomas e esteseoneurocitomas são responsáveis, junto com os meningiomas da goteira olfativa, por distúrbios olfativos e até epistaxe por erosão da lâmina crivosa e invasão dos seios frontais, etmoidais e esfenoidais, causando sintomas como hiposmia, perda visual e distúrbios psíquicos por comprometimento do lobo frontal. Essas neoplasias acometem a faixa etária entre 45 e 55

anos e os meningiomas ocorrem predominantemente em mulheres, devido à sua correlação com receptores hormonais.

Muitas vezes os meningiomas de goteira olfativa podem levar à compressão do nervo óptico com atrofia papilar e por hipertensão intracraniana edema de papila no exame de fundoscopia contralateral, o que caracteriza a síndrome de Foster Kennedy.

Os meningiomas da asa esfenoidal podem causar a síndrome de Foster Kennedy, além de sintomas focais e de compressão no mesmo lado do nervo óptico. Os tumores de seio cavernoso – como linfomas, carcinomas metastáticos e meningiomas – podem acarretar déficits dos nervos III, IV, V e VI, este último mais comum, e os malignos têm um histórico de duração mais curta, que pode variar de dias até dois meses. Tumores selares como os meningiomas do tubérculo e diafragma selar, adenomas pituitários e craniofaringiomas causam distúrbios de campo visual por compressão do quiasma, acarretando normalmente hemianopsia bitemporal. Os distúrbios endócrinos dos craniofaringiomas (tumores originários de resquícios embrionários da migração de células epiteliais da membrana bucofaríngea com transformação metaplásica, que se localizam desde a sela até o hipotálamo) são baixa estatura por déficit de hormônio de crescimento GH e diabetes insípido por inibição da produção de vasopressina. Dependendo da extensão do craniofaringioma, poderá haver sinais e sintomas de hipopituitarismo. Os adenomas hipofisários funcionalmente ativos podem causar síndrome de Cushing ([Figura 80.2B](#)) por aumento de cortisol sérico e ACTH, com todas as suas características: fâcies de lua cheia, acne, hirsutismo, obesidade centrípeta, estrias, hipertensão arterial. Normalmente apresentam-se como microadenomas. Os produtores de GH ([Figura 80.2A](#)), normalmente macroadenomas com aumento de IGF1, causam acromegalia com histórico de aumento de mãos e pés e da genitália, proeminência da mandíbula e fronte, cansaço por aumento da área cardíaca, artralgia e síndrome do túnel do carpo. Os produtores de prolactina ([Figura 80.2C](#)), prolactinomas, frequentemente causam amenorreia primária, galactorreia e perda da libido.

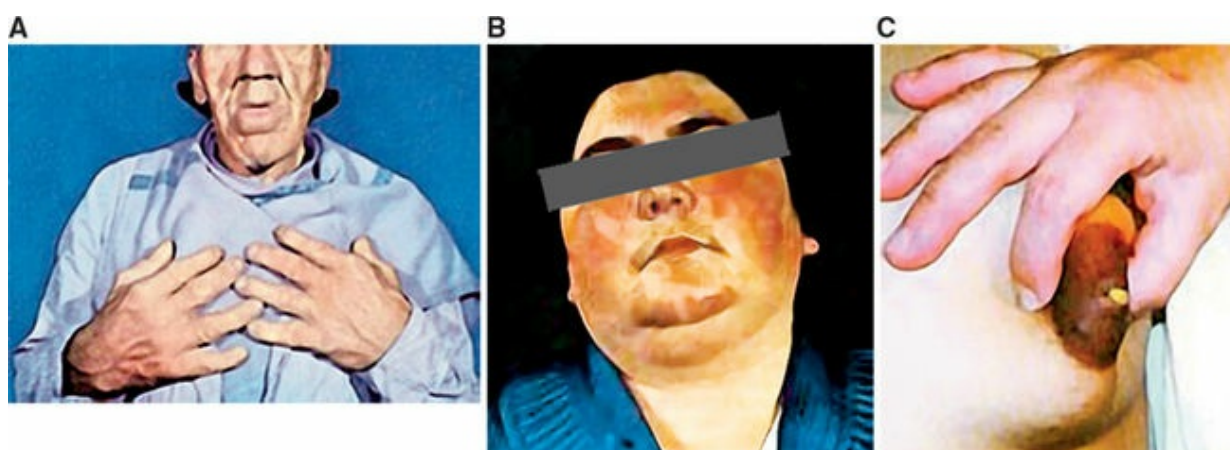


FIGURA 80.2 (A) Paciente com estigma de acromegalia por neoplasia pituitária produtora de GH. (B) Paciente com estigma de síndrome de Cushing por neoplasia pituitária produtora de ACTH. (C) A expressão do mamilo em paciente portadora de prolactinoma mostra galactorreia.

Os cordomas e condrossarcomas originários da região clival da base do crânio normalmente acometem adultos jovens, crescem lentamente, destroem o clivo e invadem as estruturas da base do crânio. Causam alterações nos nervos cranianos pontinos V, VII e, mais raramente, VIII, e à medida que se estendem superiormente podem alterar os nervos IV e III; se forem em direção à parte inferior do clivo, haverá alteração dos nervos bulbares. Esses tumores, originados na sincondrose esfeno-ocipital,

podem se estender pela base do crânio e acometer todos os 12 nervos ipsilaterais, causando síndrome de Garçan. Os meningiomas petroclivais causam sinais e sintomas pertinentes à compressão pontina e seus nervos, e também têm crescimento lento. Os schwannomas do nervo vestibular, conhecidos como neurinomas do acústico, são tumores que, devido à íntima relação do nervo vestibular com o nervo coclear, causam como sintoma predominante hipoacusia, podendo ocasionar alteração do equilíbrio, déficit da musculatura da face inervada pelo facial, neuralgia trigeminal e hipostesia da região inervada pelo trigêmeo. Os schwannomas do nervo vestibular podem ser bilaterais quando o paciente, normalmente adulto jovem, é portador de neurofibromatose e tem um histórico curto de sintomas até o diagnóstico devido a um crescimento mais rápido, o que pode ser comprovado pelo seu índice de proliferação mais pronunciado do que no schwannoma esporádico. Os schwannomas do nervo trigêmeo que se expandem através do cavo de Meckel para a fossa posterior podem ocasionar déficit sensitivo e motor do trigêmeo, com crescimento lento, atrofia do músculo temporal e do masseter. Há relatos sobre sorriso patológico nesses tumores devido à compressão do tronco cerebral.

As neoplasias do forame jugular – como quemodectomas, meningiomas e schwannomas – provocam síndrome dos nervos do forame jugular e canal do hipoglosso, a depender da extensão desses tumores. Os quemodectomas podem produzir vasopressinas com alteração da pressão arterial. Os tumores de forame magno, normalmente meningiomas, causam déficits de nervos bulbares e sinais de compressão bulbomedular, com tetraparesia em alguns casos de curso insidioso.

IMAGINOLOGIA E OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

Os gliomas de baixo grau de malignidade seguem um padrão tomográfico característico: calcificações em lesões de longa sintomatologia e crescimento muito lento, hipodensificação, predominância frontal, temporal e parietal. A contrastação com iodo endovenoso pouco se altera. Os gliomas de alto grau de malignidade podem demonstrar áreas de captação heterogênea com edema digitiforme (variabilidade de superfície antigênica), algumas vezes com realce anelar e áreas císticas correspondendo a cistos verdadeiros ou áreas de necrose ([Figura 80.3A](#)). A ressonância magnética do encéfalo mostra realce heterogêneo com predomínio de hipersinal em T1 com gadolínio ([Figura 80.3B](#)) e hipersinal em T2 estendendo-se para além das áreas da massa tumoral compatível com áreas de edema com formato digitiforme mantido.

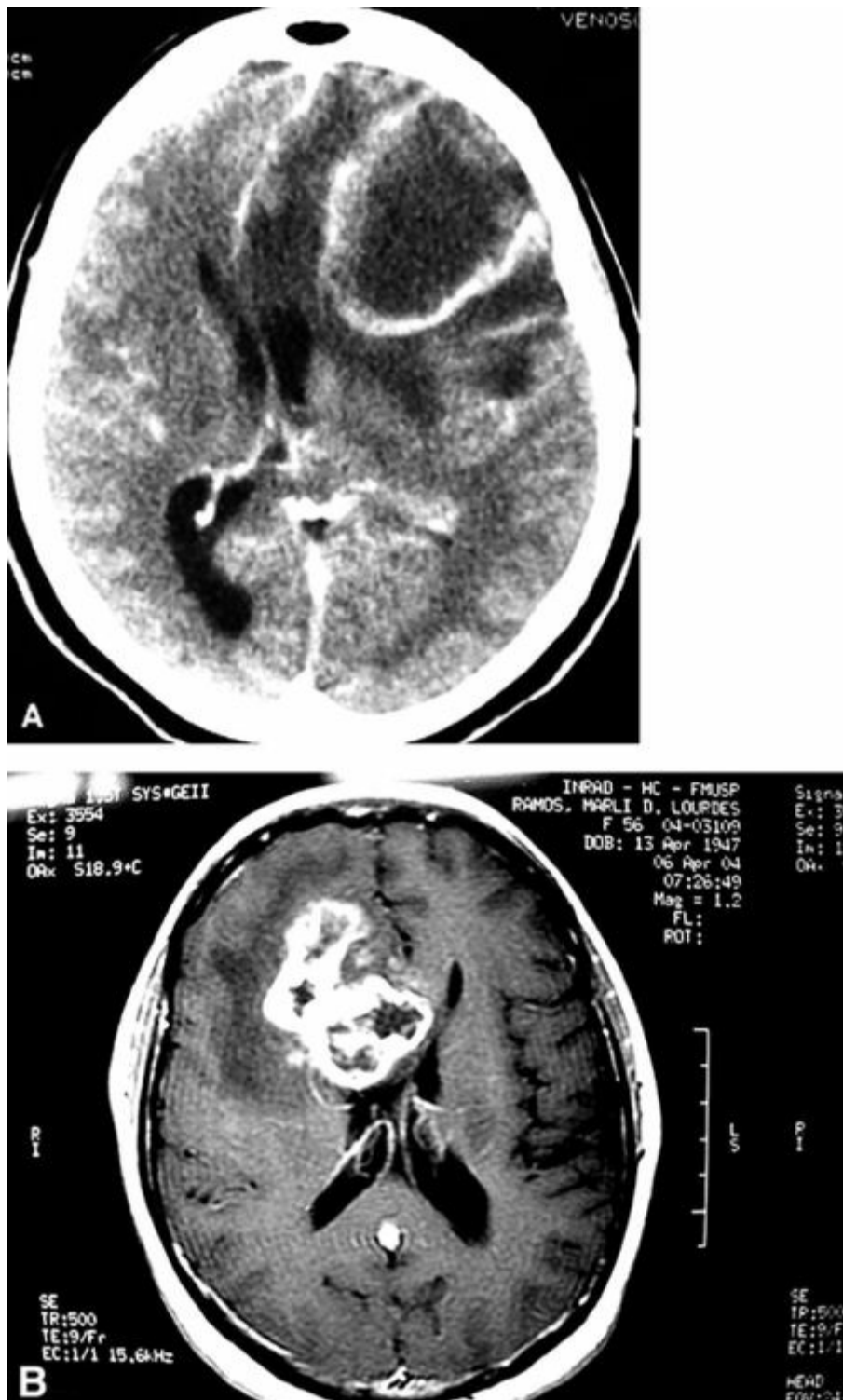


FIGURA 80.3 (A), Tomografia de crânio com contraste mostra lesão cística ovalar e captação anelar de contraste iodado com área de edema ao seu redor compatível com glioblastoma multiforme frontal. (B) Ressonância magnética do encéfalo em imagem axial com gadolínio mostra lesão frontal heterogênea fortemente captante localizada em corpo caloso, compatível com glioblastoma multiforme.

A [Figura 80.4A](#) mostra a TC de um astrocitoma anaplásico, com realce periférico, edema peritumoral e área cística com efeito de massa com desvio das estruturas da linha mediana. A visão cirúrgica mostra a lesão ([Figura 80.4B](#)) com aspecto diferente do parênquima cerebral e extensa área de cisto central. O aspecto anatomopatológico dos astrocitomas anaplásicos caracteriza-se por

hipercelularidade, aumento da relação núcleo–citoplasma, hipercromasia, mitoses abundantes e GFAP (*glial fibrillar astrocytic protein*) positiva. O estudo do índice de proliferação com o uso de Ki-67 em peças de congelação ou do MIB-1 em parafina nos dá uma ideia aproximada do comportamento biológico desse tumor em relação à média do tipo tumoral ([Figura 80.4C](#)). O uso de bromodeoxiuridina, timidina tritiada e citometria de fluxo é uma técnica para aferir a proliferação que está em desuso; as duas primeiras pelo seu efeito radioativo teratogênico e a última pela falta de praticidade do método.

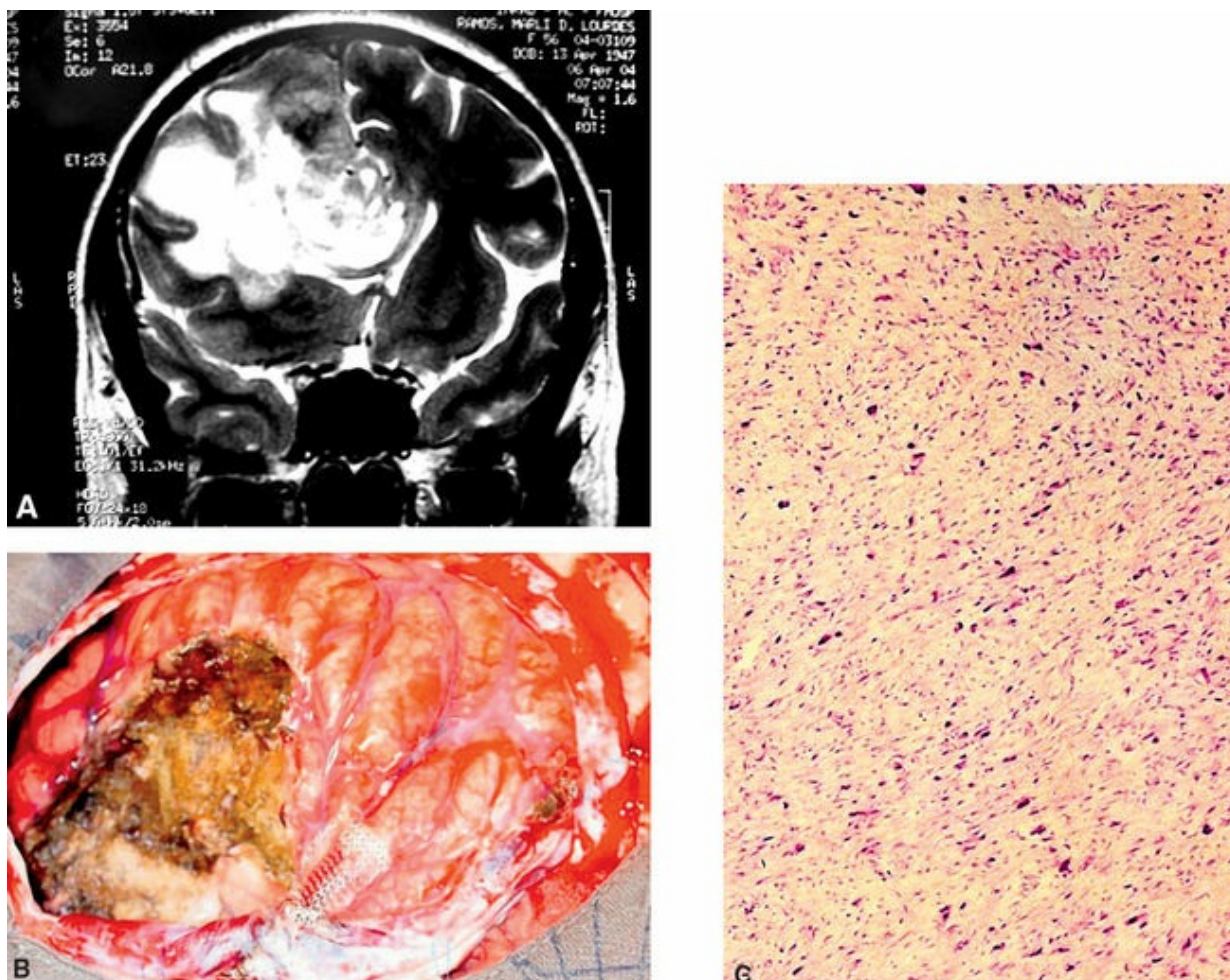


FIGURA 80.4 (A) Ressonância magnética do encéfalo mostra lesão frontal direita invadindo o corpo caloso com formato irregular e captação heterogênea com efeito de massa compatível com astrocitoma anaplásico. (B) Visão pós-cirúrgica mostra a infiltração cortical com remoção radical da área cística central. (C) Corte imuno-histoquímico mostra alto índice de proliferação celular (em torno de 13%) mensurado por meio de MIB-1, anticorpo monoclonal que se liga às proteínas fibrilares dos nucléolos de células da fase G1, G2, S e M, poupando as células na fase G0. Após reação avitina biotina ou peroxidase antiperoxidase, utiliza-se como cromógeno a diaminobenzidina.

A espectroscopia por RNM nos fornece uma avaliação metabólica da neoplasia que pode ser útil no diagnóstico. Por exemplo, neoplasias de baixo grau de malignidade, no caso astrocitomas de baixo grau de malignidade, normalmente em pacientes jovens, com histórico de crises epileptiformes de duração longa, podem produzir mionusitol e colina aumentada sem que haja picos de lactato e aspartato. A RNM é característica na região analisada e é de hipossinal em T1 e hipersinal em T2, e

não contrasta com gadolínio. Por outro lado, a neoplasia maligna, como astrocitoma anaplásico, mostra pico isolado de colina e o glioblastoma multiforme de ácido láctico (Figs. 80.5A,B,C), e a tomografia é hipoatenuante e não contrasta com iodo. Os tratos descendentes e ascendentes comprimidos ou invadidos pelo tumor podem ser mostrados na tractografia, sendo útil principalmente em tumores intra-axiais (Figura 80.6).

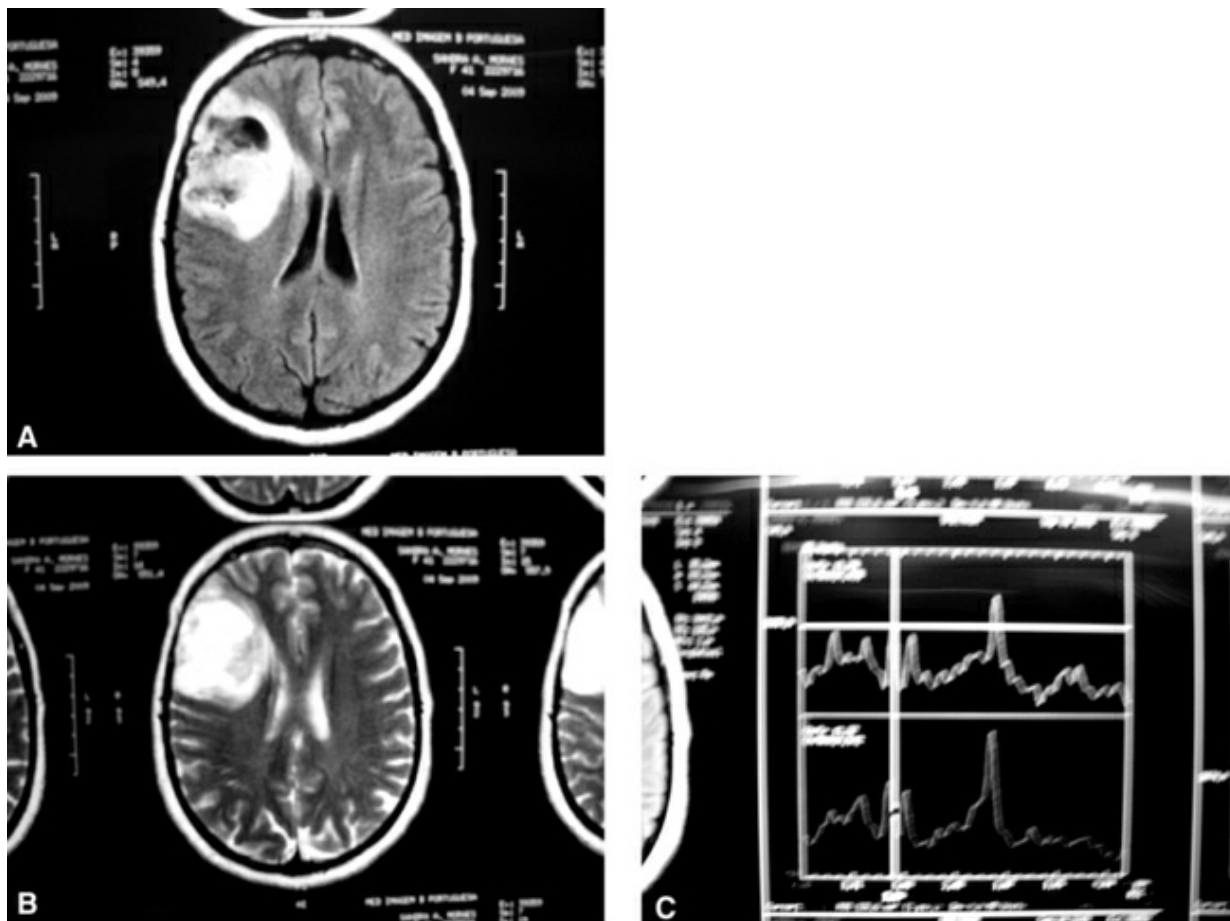


FIGURA 80.5 (A) Ressonância magnética do encéfalo em imagem em T1, corte axial e contrastação com gadolínio, mostra lesão de sinal heterogêneo com efeito expansivo. (B) A imagem em T2 mostra lesão de hipossinal compatível com glioma de baixo grau de malignidade. (C) A espectroscopia por ressonância magnética mostra pico de colina, compatível com glioma de alto grau de malignidade.

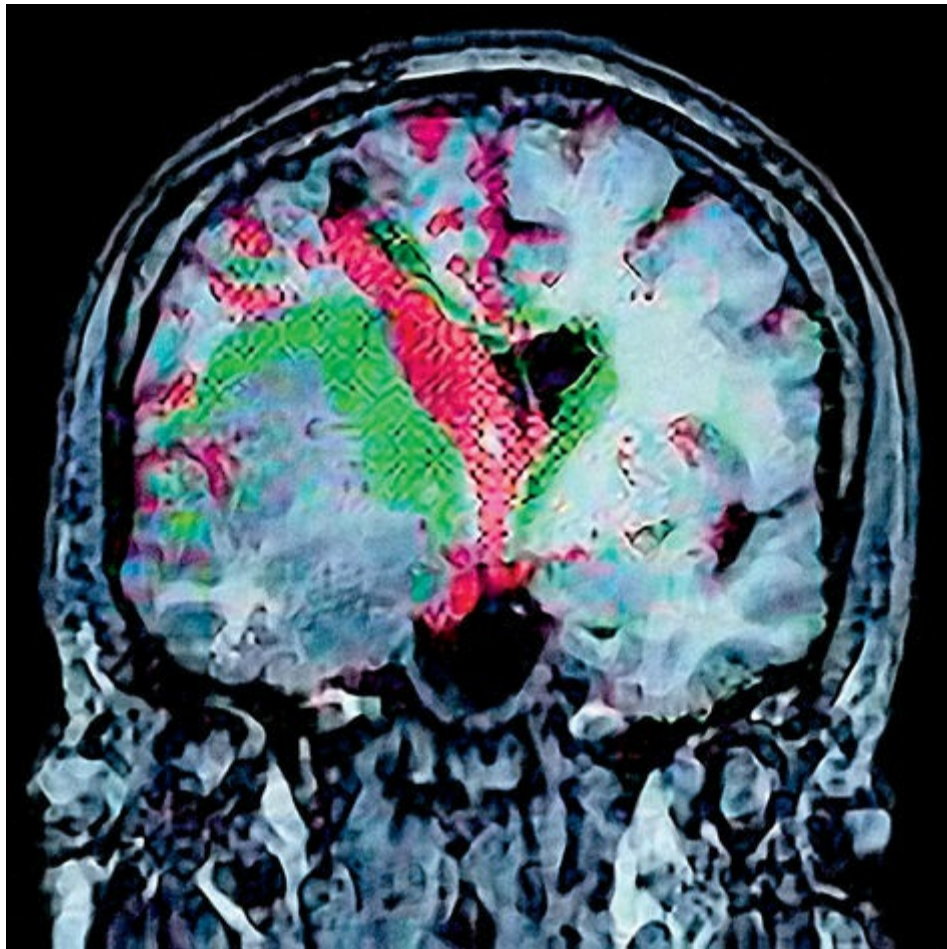


FIGURA 80.6 RNM do encéfalo de mostra em T1, corte coronal, imagem de hipossinal, A tractografia demonstra o tumor afastando o trato piramidal descendente.

As neoplasias glioneurais incomuns têm características peculiares, como gangliocitomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, xantastrocitomas pleomórficos, astrocitomas subependimários de células gigantes, tumores desembrioblásticos primitivos (DNET) e subependimomas ventriculares. Os gangliocitomas e gangliogliomas normalmente aparecem como massas pequenas ovulares, sólidas, em lobo temporal, de isossinal na RNM que adquirem hipersinal após contraste com gadolínio. A RNM do encéfalo mostra nos xantastrocitomas tumores císticos volumosos, com nódulo mural hipercaptante em pacientes jovens. Histologicamente apresentam padrão astrogliol com transformação xantomatosa, e poderá, em alguns casos, haver anaplasia intensa. Os neurocitomas têm imagens características em colmeia ou favos de mel intraventriculares, com captação heterogênea do iodo na TC e do gadolínio em T1 na RNM ([Figura 80.7A](#)). Os astrocitomas subependimários de células gigantes apresentam localização característica próxima ao forame de Monro, e a contrastação com gadolínio mostra captação intensa em nódulo na parede ventricular. Os pinealomas e tumores de células germinativas apresentam características semelhantes na TC de crânio e RNM, exceto que os disgerminomas podem apresentar implantes em infundíbulo hipofisário ([Figura 80.7B](#)).

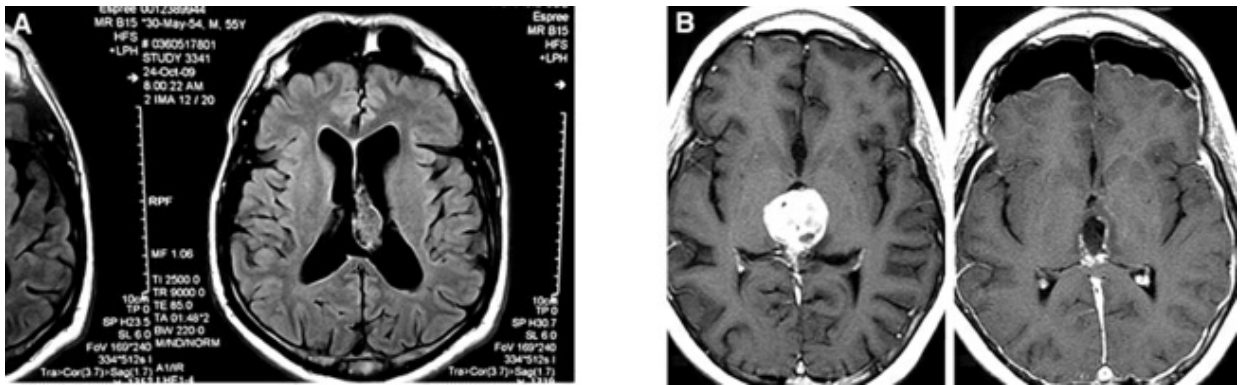


FIGURA 80.7 A, RNM do encéfalo em corte axial e sagital superiores com gadolínio mostra lesão em ventrículo compatível com neurocitoma (lesão em favos de mel). B, RNM do encéfalo mostra lesão de região posterior do terceiro ventrículo, heterogênea, compatível com disgerminoma.

A RNM do encéfalo é imprescindível no diagnóstico de lesões metastáticas ([Figura 80.8A](#)), e, nas imagens em T1 com gadolínio, podem mostrar lesões sólidas e lesões císticas com necrose em seu interior, e em T2, extensas áreas de edema ao seu redor. A espectroscopia nos auxilia no diagnóstico de lesões infecciosas ou inflamatórias, com alto teor de lactato e N-acetil aspartato, de lesões neoplásicas bem agressivas que podem ter estas duas séries metabólicas elevadas, porém com o pico de colina extremamente aumentado. A TC de crânio com contraste pode revelar o realce anelar e, sem dúvida, hipotenuação da área de edema ([Figura 80.8B](#)).

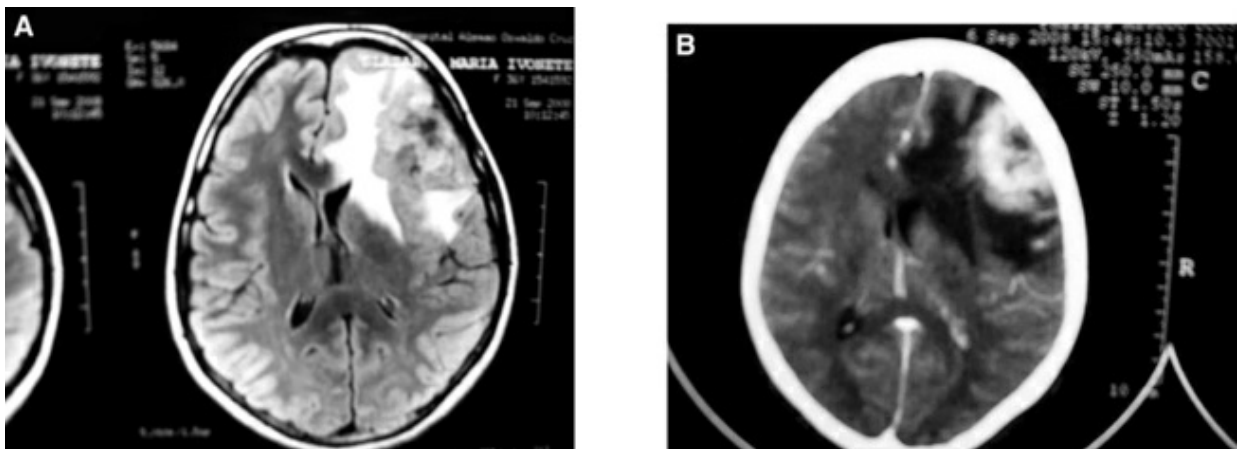


FIGURA 80.8 (A) RNM, cortes axiais em densidade de prótons, revela lesão metastática de mama em região frontal, com grande área de hipersinal ao seu redor compatível com edema peritumoral. (B) TC de crânio com realce anelar após administração de contraste iodado compatível com metástase cerebral.

Os recursos tecnológicos atuais nos permitem melhorar o diagnóstico pré-operatório, como, por exemplo, a ressonância magnética funcional, que aplica conhecimentos neurofisiológicos aos anatômicos para identificar áreas eloquentes ou funcionalmente ativas previamente à cirurgia, e até mesmo a dominância hemisférica. O uso da ressonância magnética funcional e da magnetoencefalografia, permite selecionar sulcos corticais e correlacioná-los com dados funcionais, os quais, acoplados ao sistema de neuronavegação e ao microscópio cirúrgico, fornecem informações de referências anatômicas intraoperatórias, estabelecendo correlação entre a estimulação cortical direta, em pacientes operados sob anestesia geral, e as informações funcionais no córtex motor primário em

meningiomas são tumores originados na aracnoide e que se estendem pela superfície dural para obter nutrição arterial e guardam íntima relação com as veias e os seios durais devido à sua fixação dural. Têm a base alargada voltada para a dura-máter, com infiltração dural em torno da base principal (*tail*) conhecida como cauda dural (Figura 80.9A,B,C,D).

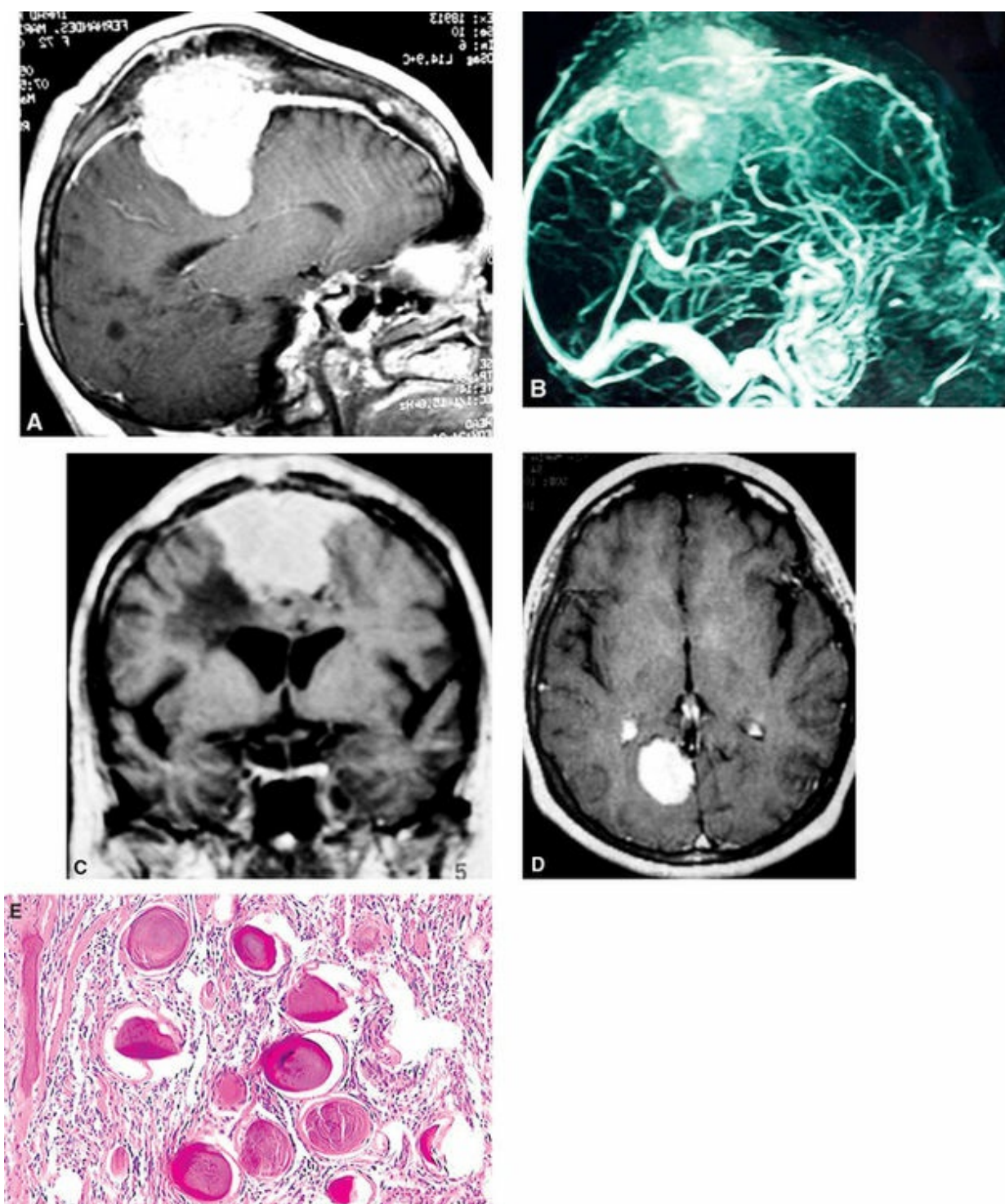


FIGURA 80.9 (A) RNM de crânio, corte sagital com contraste gadolínio do encéfalo, mostra lesão alongada, hiperatenuante, com base de implantação ampla voltada para a dura-máter e seio sagital extra e intracraniana, compatível com meningioma de foice e parassagital no terço médio. (B) Ângio-RNM do encéfalo mostra realce de hipervascularização à custa de vasos meníngeos. (C) RNM do encéfalo, corte axial em T1 com gadolínio, mostra realce dural meníngeo, com lesão intracavernosa, homogênea, compatível com meningioma com causa dural. (D) RNM do encéfalo, corte axial com gadolínio, mostra tumor em região falcotentorial. (E) Corte histológico, hematoxilina eosina, da peça tumoral mostra arranjo típico dos meningiomas em células dispersas, a maior parte com sincícios e formando corpos de psamomas (*em roxo*), compatíveis com mineralização.

A angiografia digital ou por ressonância magnética é fundamental para obtermos a ideia exata sobre a vascularização, principalmente em tumores da base do crânio, e as informações sobre a relação da drenagem com o tumor ([Figura 80.9B](#)), como, por exemplo, as veias de Labbé nos meningiomas de convexidade temporal e a veia de Trolard nos meningiomas parassagittais. A enorme gama de variantes histológicas não permite definir um padrão exato, porém as formas sincicial, transicional e fibrosa são as mais comuns, e não devemos nos esquecer dos corpos de psamomas encontrados frequentemente nos cortes histológicos desses tumores ([Figura 80.9E](#)).

Os tumores epidermoides são tumores não frequentes que podem acometer as cisternas sylviana, do ângulo pontocerebelar e quadrigêmea. Têm crescimento lento e acometem adultos jovens. São constituídos por material perláceo compatível com pérolas córneas, e em RNM do encéfalo com imagem em T1 verificamos hipossinal, diferentemente dos dermóides, que têm hipersinal em T1, e, em T2, hipersinal e intenso brilho na difusão ([Figura 80.10A,B](#)).

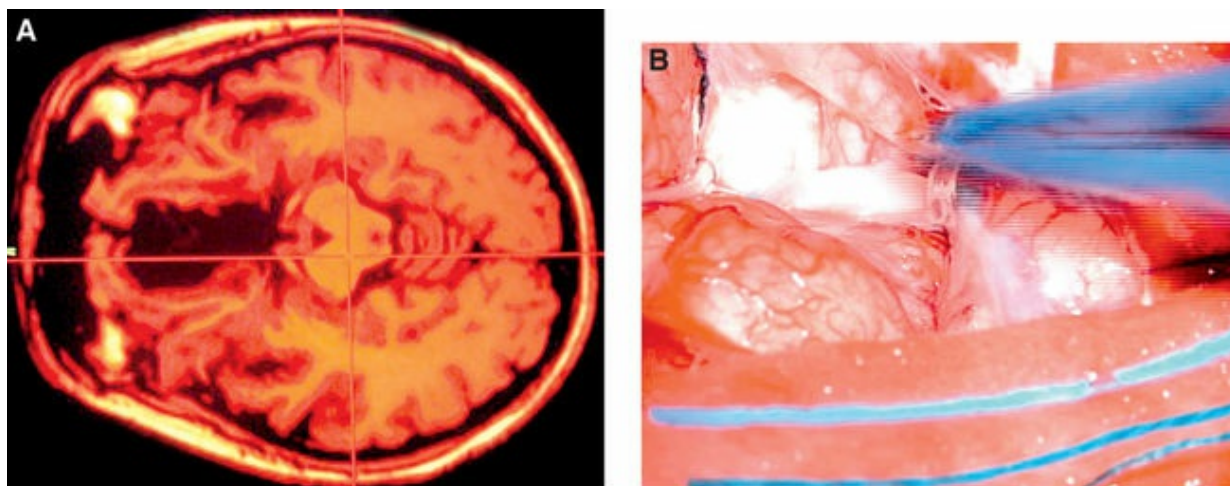


FIGURA 80.10 (A) RNM mostra lesão de hipossinal em T1. (B) Visão cirúrgica mostra aspecto perláceo do tumor.

Na investigação dos tumores selares, os raios X de crânio de perfil mostram alargamento e erosão do assoalho selar, e o principal exame para firmar o diagnóstico é a RNM do encéfalo com alargamento selar. Nos cortes coronais podemos ver a haste hipofisária desviada pelo tumor e, em alguns casos, a invasão do seio cavernoso ([Figura 80.11A,B](#)). A funcionalidade do tumor é detectada por meio de megatestes séricos endocrinológicos ou apenas pela coleta dos hormônios basais.

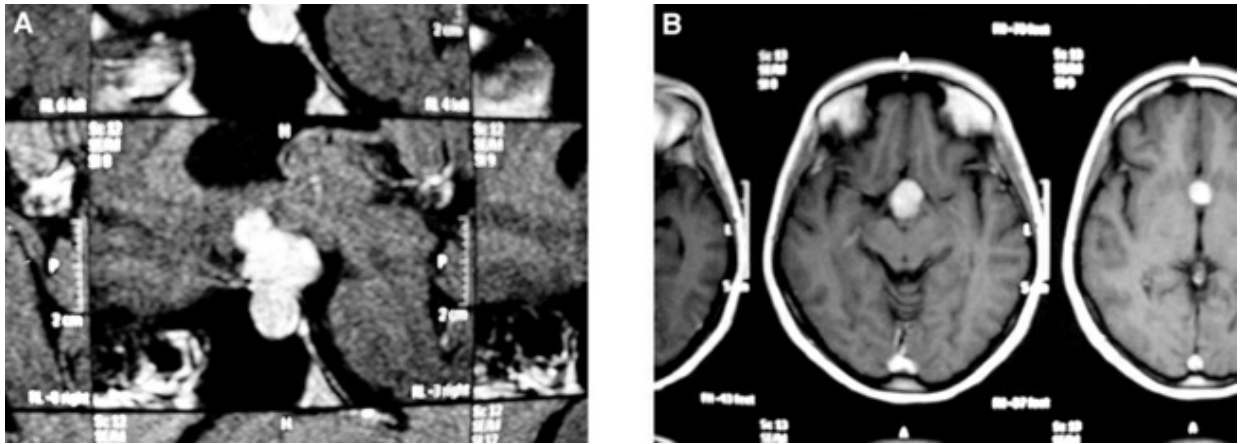


FIGURA 80.11 (A) RNM do encéfalo em cortes sagitais em T1 com gadolínio mostra tumor intrasselar desviando a haste hipofisária, com abaulamento do diafragma selar, compatível com adenoma hipofisário. (B) Mesma RNM em corte axial mostra mais nitidamente o adenoma hipofisário e o alargamento da sela turca.

O tumor mais comum em ângulo pontocerebelar é o schwanoma do nervo vestibular que constitui massa sólida ou cística, com porção intracanalicular (sinal do cone do sorvete), sendo descrito como hipointenso ou isointenso na ressonância em T1; após injeção de gadolínio torna-se hiperintenso homogeneamente e, em alguns casos, com degeneração cística heterogeneamente ([Figura 80.12A](#)). A microscopia mostra áreas de Antoni A, que são camadas de células fusiformes uniformes, algumas formando paliçadas (corpos de Verocay) e áreas de Antoni B com tecido reticular esponjoso (provável degeneração) ([Figura 80.12B](#)).

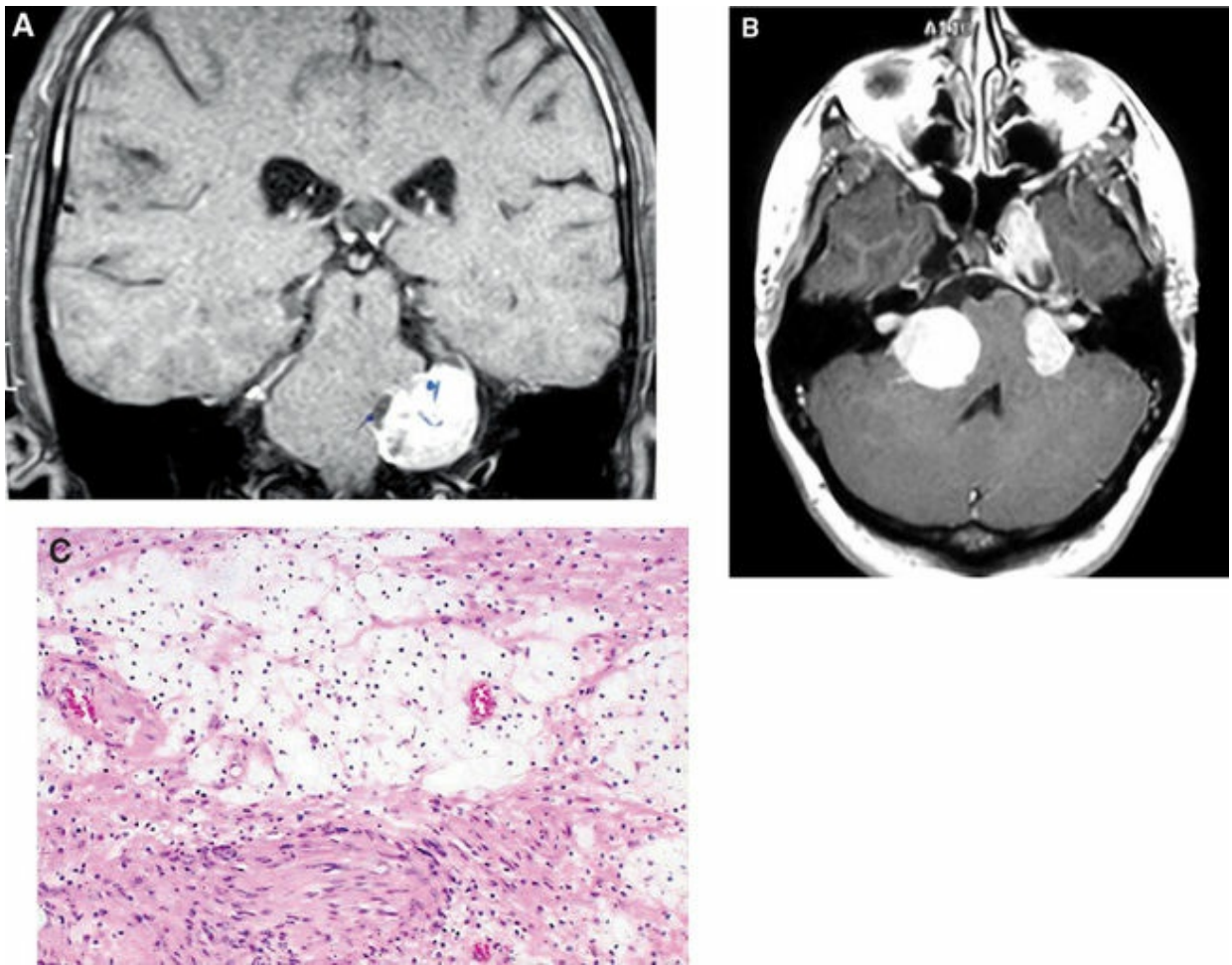


FIGURA 80.12 (A) RNM do encéfalo em corte coronal, T1 com gadolínio, mostra tumor em ângulo pontocerebelar acompanhando o nervo vestibular e comprimindo o tronco cerebral. (B) RNM em corte axial mostra schwannoma bilateral em paciente com neurofibromatose tipo 2, BANF – *bilateral acoustic neurofibromatosis*. (C) Corte histológico da lesão (H & E) mostra lesão constituída por tumor de células fusiformes entremeadas em matriz de tecido colagenoso, compatível com áreas de Antoni A. No canto superior direito vemos células esparsas em tecido conjuntivo frouxo, compatível com Antoni B.

TRATAMENTO

A terapêutica das neoplasias cerebrais se divide em cirúrgica e adjuvante por químico e radioterapia. O tratamento cirúrgico pode ser convencional, biópsia estereotáxica e por endoscopia. O tratamento cirúrgico nos gliomas e metástases procura vincular um máximo de ressecção desde que não traga morbidade adicional. Assim, o uso de craniotomias amplas, com ressecção guiada por neuronavegação, auxilia a reduzir a morbidade, pois este método pode determinar a precisão da localização de lesões subcorticais. O ultrassom intraoperatório é importante na localização de lesões subcorticais e, sem dúvida, nos permite detectar o grau de ressecção no período intraoperatório. Com essa finalidade atualmente, muitos serviços de neurocirurgia na América do Norte e Europa têm ressonância na sala cirúrgica, tornando possível detectar também com mais precisão o grau de ressecção cirúrgica. As metástases cerebrais acometem pacientes idosos com comorbidades várias, como doenças degenerativas do sistema musculoesquelético, cardiovasculares, insuficiência venosa em membros inferiores, distúrbios de coagulação, diabetes e outras, e, portanto, exigem uma avaliação

pré-operatória com Doppler de membros inferiores e avaliação cardíaca completa, bem como estudo das carótidas, também por meio de Doppler, e de vasos cervicais. A morbidade e o prognóstico na cirurgia de metástases cerebrais são dependentes do índice de debilidade pré-operatório (índice de Karnofsky), controle da doença sistêmica e número de lesões cerebrais. As metástases cerebrais podem sangrar como as de melanoma, geminomas, renais, coriocarcinomas e de tireoide, precipitando uma indicação de cirurgia de urgência. Metástases em região selar, como as de mama e linfomas, devem ser operadas por via transesfenoidal, acesso sublabial ou endoscópico. A [Figura 80.13](#) mostra o diagrama de fluxo utilizado para o tratamento das metástases cerebrais.

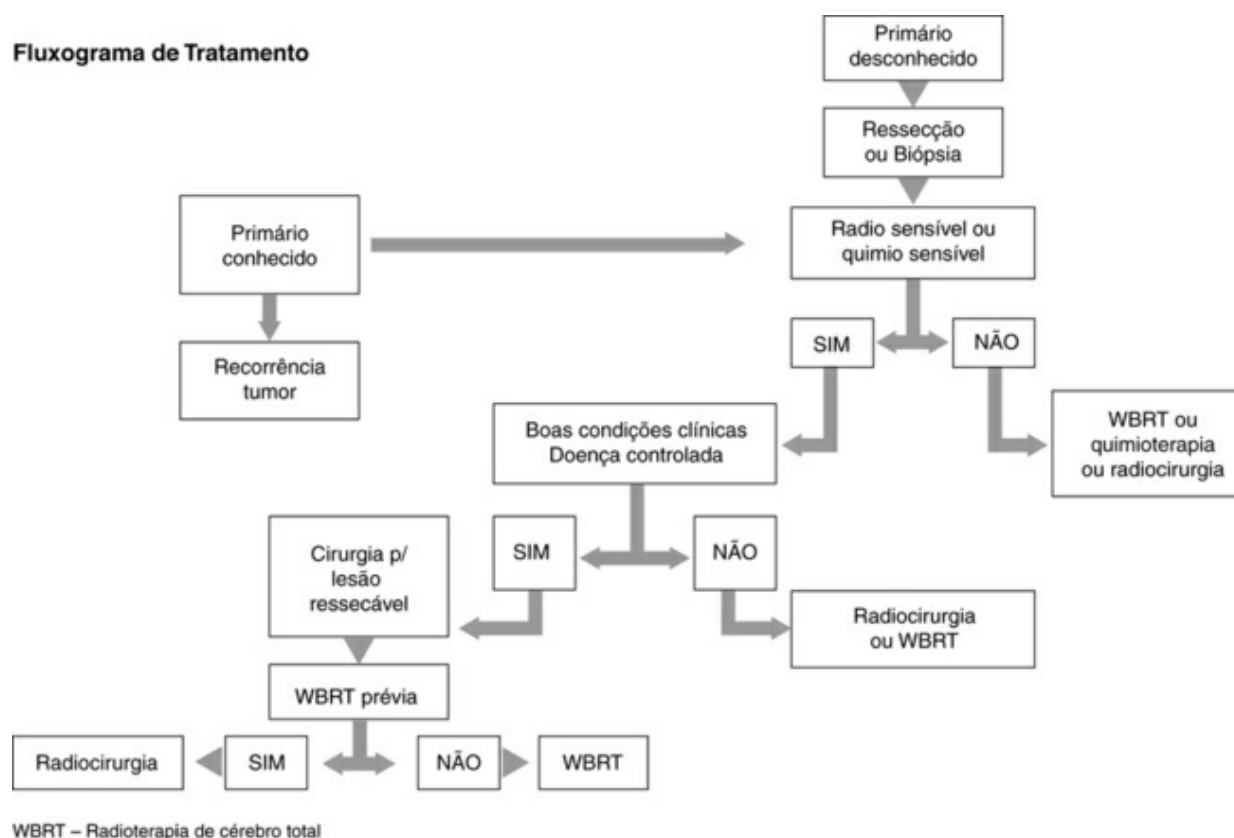


FIGURA 80.13 Fluxograma para tratamento das metástases cerebrais.

A RNM é imperativa para o planejamento cirúrgico das metástases, principalmente quando se trata de metástases de fossa posterior. O *shunt* ventriculoperitoneal, bem como a derivação ventricular externa perioperatória, nos auxilia no tratamento da hidrocefalia por obstrução do fluxo do quarto ventrículo ou do aqueduto de Sylvius. Há dois posicionamentos para se operar uma neoplasia de fossa posterior, em decúbito ventral e na posição semissentada, que é melhor para o cirurgião operar, porém oferece maior risco de embolia aérea. Deve-se fazer, previamente à cirurgia, um *screening* completo da doença sistêmica a fim de prever a morbidade operatória. Tomografias de tórax, cortes finos e abdome devem ser realizados, bem como mapeamento ósseo com tecnécio, que são usados de rotina. A craniectomia de fossa posterior, no caso de tumores de fossa posterior e em especial metástases, deve ser ampla, retirando-se a porção óssea posterior do forame magno e, sem dúvida, o arco posterior da vértebra C1. A cirurgia de metástases subcorticais pode ser realizada com o auxílio de ultrassom intraoperatório, ou por inspeção rigorosa da superfície cortical e guiado por conhecimento anatômico e radiológico ([Figura 80.14A,B,C](#)).

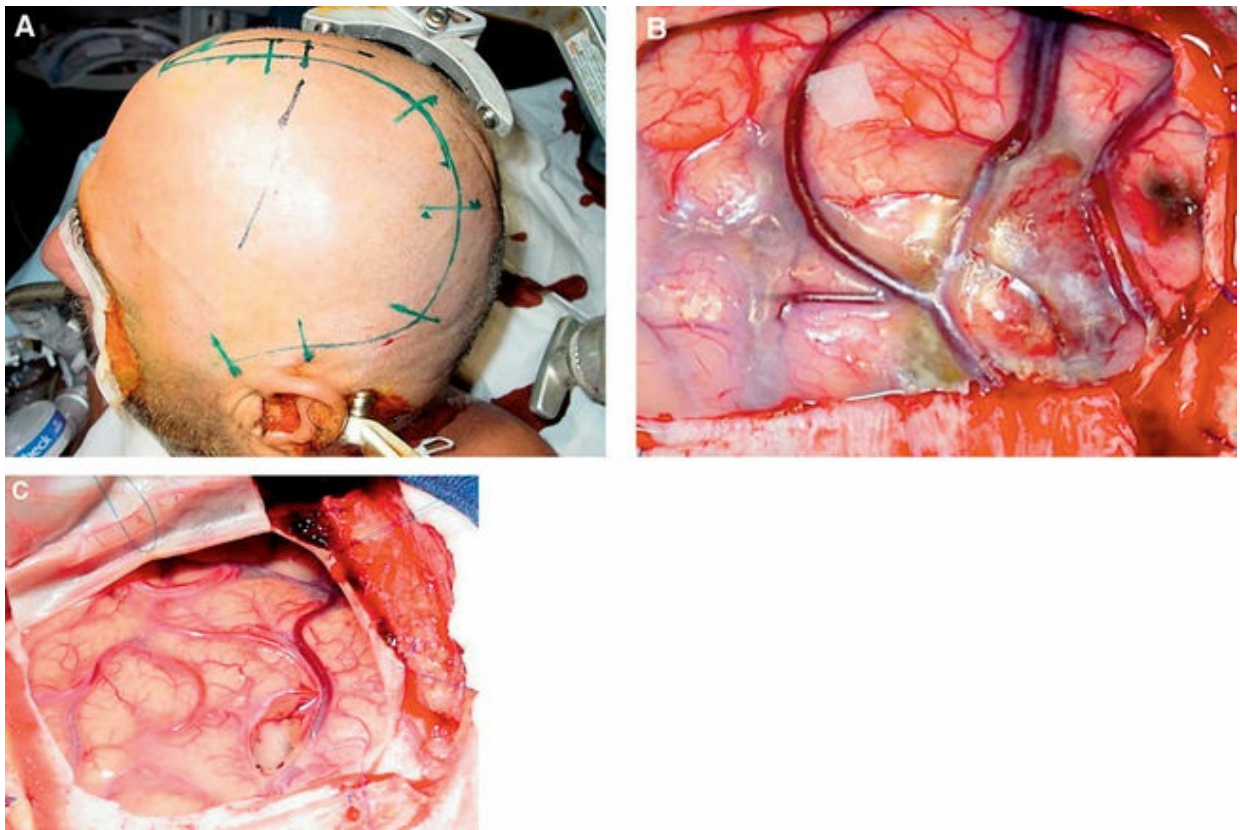
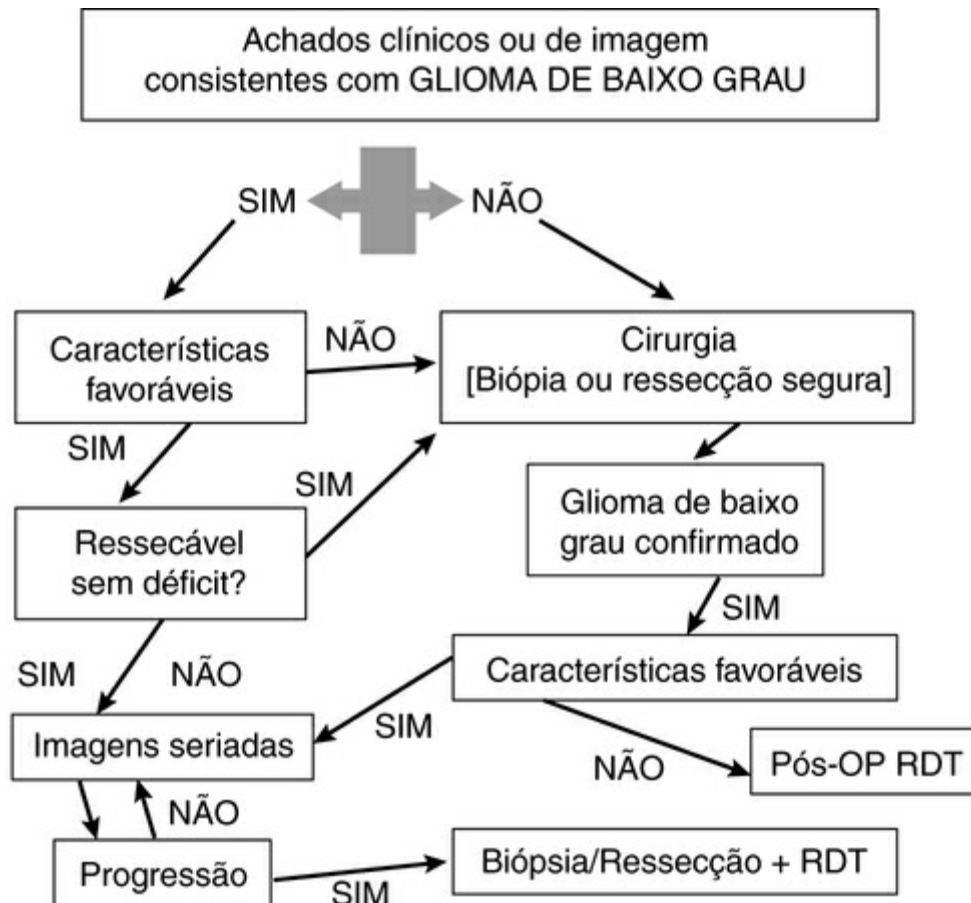


FIGURA 80.14 (A) Posicionamento da cabeça com incisão em ponto de interrogação ampla marcada. (B) Visão cirúrgica mostra na superfície do córtex lesão metastática enegrecida. (C) Visão cirúrgica pós-ressecção.

A corticoterapia deve ser instituída antes da cirurgia das metástases, com dexametasona, 4 mg IV de 6 em 6 horas, para minimizar o edema peritumoral pré-operatório e melhorar a condição intraoperatória. As metástases cerebrais, quando múltiplas, devem ser tratadas cirurgicamente se houver prognóstico da doença sistêmica superior a seis meses de sobrevida, devendo a metástase de maior volume ou a mais sintomática ser operada, se possível em uma mesma via de acesso, na qual poderemos extirpar cirurgicamente o maior número possível desde que não acarrete morbidade. Se forem múltiplas e inacessíveis, porém com menos de 3 cm e em um número máximo de três metástases, poderemos lançar mão da radiocirurgia estereotáxica fracionada ou da irradiações gama. Se forem múltiplas e ultrapassarem três metástases, poderemos fazer irradiação do cérebro (*whole brain radiation*), porém deveremos lembrar que em pacientes muito idosos esse procedimento poderá ser nocivo às funções cognitivas. A radioterapia conformacional também poderá ser uma opção importante no tratamento dessas lesões. A cirurgia e a radioterapia poderão oferecer uma sobrevida média de 18 meses. A radiocirurgia próximo a áreas eloquentes poderá ocasionar déficits e corticodependência.

Os gliomas de baixo grau, se assintomáticos – e neste acaso incluímos os oligodendrogliomas –, podem ser seguidos com ressonâncias de controle seriadas e, se houver progressão da lesão ou aparecimento de sintomas, procedemos à biópsia ou realizaremos a cirurgia a céu aberto, a depender da localização da lesão, em área eloquente ou não ([Figura 80.15](#)).



Pós-OP – Pós-operatória

RDT – Radioterapia

FIGURA 80.15 Diagrama de fluxo de manejo dos gliomas de baixo grau de malignidade.

Os astrocitomas de baixo grau de malignidade acometem pacientes jovens, de 25 a 35 anos, com quadros crônicos de síndromes epileptiformes. A ressecção cirúrgica deverá ser suficiente em um primeiro momento, reservando-se a irradiação para progressão neoplásica e recidiva precoce com sinais radiológicos de malignização. Os oligodendrogliomas, da mesma forma, acometem adultos jovens e, após sua ressecção cirúrgica, o tecido deve ser analisado para se detectar a perda de heterozigossidade (1p19q), que implicaria sensibilidade a quimioterápicos, como o PCV (procarbazina, vincristina, carboplastina).

Hoje usamos protocolos que utilizam o temodal (alquilante TMZ) e a radioterapia associados no tratamento de oligodendrogliomas mais agressivos, além de levar em conta a perda da heterozigossidade 1p19q (Figura 80.16).

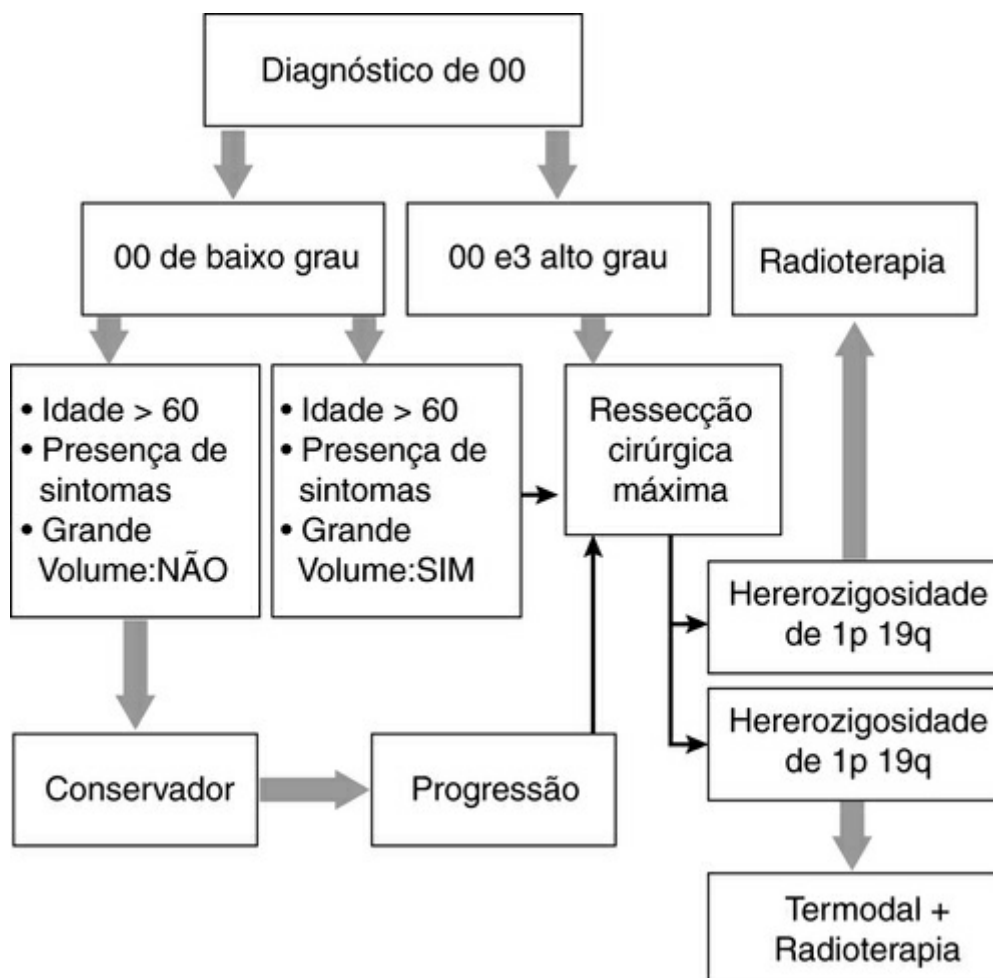


FIGURA 80.16 Protocolo de tratamento dos oligodendrogliomas.

Os xantroastrocitomas pleomórficos, também característicos de adultos jovens, devem ser operados quando sintomáticos e guarda-se o tratamento adjuvante para malignização ou recidiva precoce. Embora tidos como benignos, hoje há relatos de malignização na literatura. Os gangliocitomas, ganglioneuromas e gangliogliomas da região temporal e parietal alta são característicos de crianças e adultos jovens com crises parciais, e devem ser ressecados quando o controle da crise não é possível por meio de medicação anticonvulsivante.

Os neurocitomas centrais, do mesmo modo, são tumores que acometem jovens e produzem síndrome de hipertensão intracraniana, quando obstruem o fluxo líquórico nos ventrículos, tornando necessária sua ressecção por via transfrontal ou transcalosa. O uso da neuronavegação nesses tumores também é muito importante, uma vez que possibilita a avaliação da extensão e localização da massa a ser extirpada. A craniotomia com o paciente acordado (*awake craniotomy*) utilizando sedação por meio de Precedex[®] é importante para o mapeamento de áreas eloquentes por meio de estimulação cortical, o que permite uma ressecção segura que diminui a morbidade pós-operatória.

O período médio para transformação de astrocitoma de baixo grau de malignidade em um de alto grau é de 5 a 10 anos, e sabemos que a radioterapia precoce não altera o tempo livre de doença e não tem impacto sobre a sobrevivência. Astrocitomas de alto grau de malignidade e de baixo grau restritos a lobos cerebrais são radicalmente ressecados por meio de lobectomias anatômicas, e este tipo de ressecção permite um impacto no tempo livre de doença, malignização e sobrevivência. A utilização de técnicas associadas para localização com neuronavegação e ultrassom intraoperatório, e o estudo comparativo prévio da tractografia com ressonância nos auxilia em uma ressecção ampla com baixa morbiletalidade.

A radioterapia conformacional, é hoje, em nosso meio, a forma mais fácil de irradiar as neoplasias gliais malignas, da qual também dispomos no momento em nosso serviço, além de ser mais focalizada e precisa do que a *whole brain radiation*, acarretando menor taxa de decréscimo cognitivo pós-irradiação nos pacientes. A braquiterapia ou radioterapia intersticial poderá ser um tratamento complementar nas recidivas tumorais e nos astrocitomas malignos difusos e oligodendrogliomas difusos ou em áreas profundas. Consiste no implante de sementes radioativas de irídio ou iodo, mais utilizados no isocentro do tumor, distribuindo a irradiação dentro dos limites do tumor. O tratamento dos astrocitomas anaplásicos por meio de quimioterapia tem hoje lugar em quase todos os protocolos de neuroncologia, e o uso da bromoetilclornitrozureia (BCNU) tem seu uso mais difundido. A temozolamida tem sido hoje um quimioterápico extremamente usado, bem como o imatinibe, nas recidivas dos astrocitomas anaplásicos, porém a sobrevida média dos pacientes com astrocitomas anaplásicos é de 18 meses usando as formas terapêuticas associadas. A radiocirurgia por meio de irradiação gama e o acelerador linear de feixe de elétrons podem ser opções para reforço de irradiação de áreas operadas nas quais a irradiação primária convencional não evitou a recidiva.

Os glioblastomas multiformes, diferentemente dos astrocitomas anaplásicos, que acometem pacientes de 45 a 55 anos, atingem um grupo populacional mais idoso, de 55 a 65 anos, com predomínio do sexo masculino. Esses tumores se diferenciam dos astrocitomas anaplásicos pela presença de necrose intratumoral, ou seja, um grau mais avançado da malignização dos astrocitomas anaplásicos que representam um grau mais elevado dos astrocitomas de baixo grau de malignização. Todavia, essa progressão poderá não ser seguida, e pacientes com exames de imagem com laudos sem doenças examinados por cefaleia e outros sintomas neurológicos poderão desenvolver um glioblastoma em um exame mais recente de imagem. São pacientes mais idosos e, na análise imuno-histoquímica, têm o p53 negativo, o que sugere uma mutação errônea muito mais que uma deleção do oncogene. São chamados de glioblastoma *de novo*. A cirurgia é necessária para o alívio da hipertensão intracraniana e o tratamento padrão consiste em cirurgia e radioterapia de cérebro total, uma vez que a quimioterapia não provou ter impacto na sobrevida. Em pacientes com lesões em áreas eloquentes e profundamente situadas, como na ínsula, corpo caloso e gânglios basais, a biópsia estereotáxica é uma opção importante para o diagnóstico previamente à radioterapia. A sobrevida média com cirurgia e radioterapia é, em média, de nove meses. O manejo desses pacientes está mostrado na [Figura 80.17](#).

Glioblastoma

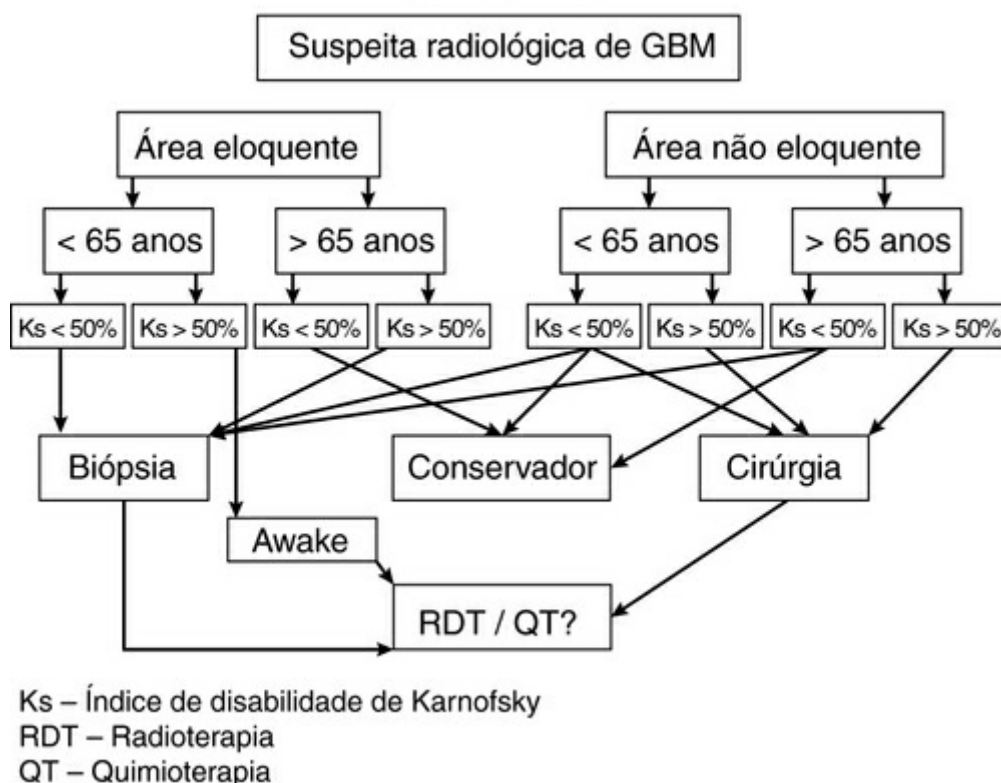


FIGURA 80.17 Diagrama de fluxo do tratamento dos pacientes com glioblastoma.

As neoplasias meningoteliais com base de implantação na dura-máter da convexidade e região parassagital devem ser tratadas com a ressecção mais ampla possível. O índice de recidiva dependerá do grau de ressecção, sendo de 9% em cinco anos a chance de recidiva se a ressecção for total com retirada da dura-máter envolvida; de 20% em cinco anos, se houver implante dural que foi coagulado; e de 29% em cinco anos se for uma ressecção parcial. A incidência de meningiomas malignos é baixa e varia de 5 a 10% na literatura, e seu diagnóstico implica o tratamento com radioterapia de 40 cGy na área afetada pelo tumor. Para os meningiomas de tentório e da fossa posterior sem implantação craniobasal também poderemos indicar a radioterapia conformacional ou radiocirurgia nos resíduos tumorais, ou se houver o diagnóstico de malignidade. A complicação maior nas cirurgias de meningiomas é o sangramento do leito cirúrgico e o infarto venoso, que pode advir de qualquer natureza de dano às veias, como trombose, coagulação iatrogênica, ligadura de vias importantes e de seios venosos.

As neoplasias da fossa posterior devem ser tratadas cirurgicamente por craniotomia de fossa posterior e, a depender da histologia, devem ser tratados com radioterapia e quimioterapia específica. A ressecção completa dos papilomas do plexo coroide é curativa e não necessita de tratamento complementar; porém, se for um carcinoma do plexo coroide, deveremos instituir radioterapia e quimioterapia além de fazermos uma triagem oncológica rigorosa para verificarmos se o carcinoma ventricular de fossa posterior é primário ou secundário a neoplasia de outro órgão. Os ependimomas devem ter sua ressecção total por via cirúrgica efetivada e o tratamento complementar com radioterapia e quimioterapia é discutível, a depender da presença ou não de anaplasia e infiltração ou não da fossa rombóide. Os meduloblastomas são tumores importantes na faixa etária pediátrica e nascem da camada granular do cerebelo, seguindo para invadir o quarto ventrículo. Em adultos assumem uma forma mais hemisférica, são desmoplásticos e devem ser operados por craniotomia. Como os ependimomas, os meduloblastomas podem obstruir o fluxo líquórico e causar hidrocefalia aguda,

constituindo uma emergência perioperatória que deve ser tratada com derivação ventriculoperitoneal ou com derivação externa perioperatória.

Os meduloblastomas têm como característica histopatológica as rosetas de Homer Wright e a poliploidia pode ser um referencial de mau prognóstico, assim como a sua incidência em crianças abaixo de 2 anos. As complicações mais frequentes dessas cirurgias são hidrocefalia pós-operatória, hematoma de leito cirúrgico, ventriculites, meningites, e mutismo cerebelar, que constitui a ausência temporária de fala no período pós-operatório devido a edema da região do núcleo emboliforme e denteado, alterando a conexão da via dentatotalamocortical no controle da coordenação da fala. Os astrocitomas de cerebelo, ependimomas e meduloblastomas são os tumores mais frequentes da fossa posterior na faixa etária pediátrica, enquanto os hemangioblastomas e metástases predominam na faixa etária adulta. Os astrocitomas de cerebelo são hemisféricos e císticos, normalmente pilocíticos (com fibrilas de Rosenthal), apresentam nódulos murais e sua remoção implica na cura total, sem necessidade de tratamento complementar.

Os hemangioblastomas são neoplasias vasculares císticas, que podem estar associadas ou não à síndrome de Von Hippel Lindau, caracterizada por infiltração retiniana, cistos pancreáticos, hepáticos e renais e aumento da velocidade de hemossedimentação pelo aumento da produção de eritropoetina nos diversos hemangioblastomas, além de poderem acometer a região intramedular. O tratamento é cirúrgico e, após a triagem genética, devemos na recidiva efetuar o tratamento com radiocirurgia. As metástases cerebelares mais comuns são as de mama, pulmão e linfomas, e seu tratamento é cirúrgico, normalmente seguido de radioterapia localizada devido aos efeitos nocivos que a radioterapia de cérebro total poderá ocasionar em pacientes idosos. A instalação de derivação ventriculoperitoneal seguida de radioterapia como tratamento paliativo pode ser considerada em pacientes com mau prognóstico oncológico.

As neoplasias do tronco cerebral são geralmente astrocitomas protoplasmáticos e causam precocemente síndrome de núcleos de nervos cranianos, normalmente V, VII e VIII. Quando císticos ou exofíticos, devem ser abordados cirurgicamente pelo menos para o diagnóstico se não for possível a remoção total. A cirurgia deve ser feita com monitoração intraoperatória contínua dos nervos VII, VIII e do tronco cerebral, bem como dos nervos bulbares. A eletromiografia facial intraoperatória é mandatória. O acesso ao tronco cerebral depende da localização do tumor em relação à sua anatomia nuclear. Os tumores cervicobulbares são passíveis de ressecção completa com técnica microcirúrgica. Os difusos devem ser submetidos diretamente à radioterapia e a protocolos específicos de quimioterapia. Deve-se ressaltar o papel da tractografia no planejamento pré-operatório desses tumores e na avaliação prognóstica. A média de sobrevida dos astrocitomas malignos de tronco é de quatro meses, e dos benignos de 18 meses quando pontinos. Os de área tectal do mesencéfalo têm um prognóstico bem melhor, e podem ser tratados após a sua biópsia para confirmação diagnóstica com radiocirurgia ou acompanhamento com exames de imagens seriados. Se houver hidrocefalia, devem ser consideradas a derivação ventriculoperitoneal ou a terceira ventriculostomia endoscópica.

As neoplasias da região pineal são normalmente neoplasias de células germinativas e provocam compressão da área tectal e pré-tectal do mesencéfalo, causando a síndrome de Parinaud. Disgerminomas, carcinomas embrionários e tumores do seio endodérmicos são seus maiores representantes. A [Tabela 80.2](#) mostra as alterações líquóricas e séricas que podem produzir e que nos auxiliam nos seus diagnósticos.

Tabela 80.2

Alterações séricas e líquóricas nos diferentes tumores da região pineal

Tipo Histológico	β -hCG	α -fetoproteína
Germinoma	Normal/moderadamente elevada	Normal
Carcinoma embrionário	Normal/moderadamente elevada	Normal/moderadamente elevada
Tumor do seio endodérmico	Normal	Elevada
Coriocarcinoma	Elevada	Normal
Teratoma		
Teratoma maduro	Normal	Normal
Teratoma imaturo	Normal	Normal/moderadamente elevada
Teratoma maligno	Normal	Normal/moderadamente elevada
Tumores germinativos mistos	Elevada/normal	Elevada/normal

Quando suspeitamos de disgerminomas, no caso de haver implantes no infundíbulo hipofisário e sela, a radioterapia de baixa dosagem deve ser instituída. A diminuição do tumor pela radioterapia de prova indica a complementação do tratamento, incluindo todo o neuroeixo. Os pineoblastomas são mais comuns na infância, e os pinealomas, em adultos do sexo masculino. Os tumores benignos da pineal devem ser tratados apenas com cirurgia, e os malignos devem ser tratados com ressecção agressiva seguida por irradiação e quimioterapia. A taxa de sobrevida em 5 e 10 anos para os pacientes com tumores malignos da região pineal, que receberão irradiação após cirurgia ou apenas irradiação, é de 95% e 88% para os disgerminomas ou germinomas puros, 80% e 50% para os gliomas de alto grau de malignidade, 44% e 0% para os tumores malignos do parênquima da região pineal, e 20% e 0% para os tumores malignos de células germinativas, respectivamente.

As neoplasias craniobasais são de tratamento cirúrgico, com acessos complexos, que visam ao controle arterial nutriente e à ressecção completa do seu implante. Os esteseoneuroblastomas, meningiomas invasivos craniofaciais, de goteira olfativa e carcinomas metastáticos são abordados por craniotomias bifrontobasais; via transbasal com acesso ao etmoide por brocagem da lâmina crivosa e crista galli. Se tiverem componentes celulares anaplásicos, são submetidos a radioterapia conformacional. Os meningiomas de seio cavernoso, goteira olfativa e asa esfenoidal e de tubérculo selar podem ser operados por craniotomias pterionais, e o objetivo da cirurgia é a remoção mais ampla possível. Para este fim, a monitoração por potencial evocado dos nervos III, IV, V e VI é imprescindível para a remoção com baixa morbidade. Se houver resíduo tumoral pós-operatório, a radioterapia poderá ser um armamento importante. As complicações pós-operatórias mais frequentes são a fistula líquórica e a meningite secundária a esta. Por esta razão, tentamos reconstruir os envoltórios duros com substitutos duros, fâscia lata e pericrânio, porém a colocação de dreno lombar é importante nos primeiros dias de pós-operatório, bem como antibioticoterapia profilática de amplo espectro.

Os craniofaringiomas e tumores epidermóides são tratados por um mesmo princípio técnico de ressecção, em pequenos pedaços com técnica microcirúrgica, e o esvaziamento do cisto deve ser o primeiro passo antes da remoção da pseudocápsula. As craniotomias bifrontais permitem acesso aos dois nervos ópticos e carótidas bilaterais, permitindo a remoção total desses tumores. O diabetes insípido pós-operatório constitui a complicação mais frequente da cirurgia dos craniofaringiomas. O dreno lombar é indispensável para se evitar fistula líquórica e meningite. Nas recidivas císticas dos craniofaringiomas, a implantação de cateter intracístico, acoplado a uma câmara de Ommaya, nos permite a instilação intracística de bleomicina com resultados satisfatórios, com redução de até 50% dos tumores. Os craniofaringiomas intrasselares são abordados por via transesfenoidal de acesso sublabial com excelentes resultados.

Os adenomas hipofisários, não funcionantes, produtores de ACTH, GH e FSH com classificação até Wilson C, podem ser operados por via transesfenoidal sublabial ou nasal, com ou sem endoscopia.

Esse procedimento permite uma remoção ampliada da lesão e o controle da maioria dos tumores. Os tumores que invadem o seio cavernoso ou resíduos localizados no seio cavernoso podem ser tratados por meio de radiocirurgia estereotáxica fracionada com acelerador linear, ou até mesmo com Gamma Knife[®]. A perda de definição do anel carotídeo nos cortes coronais na ressonância magnética podem indicar invasão do seio cavernoso e necessidade de tratamento complementar. Obviamente, o tratamento dos pacientes acromegálicos não dispensa o uso de octreotídeos (Sandostatín[®]), e, em alguns casos mistos com prolactinomas, o uso de bromoergocriptina (Parlodel[®]). Os pacientes com apoplexia hipofisária (sangramento agudo intratumoral) devem ser tratados de urgência com cirurgia ou, se forem portadores de tumores produtores de prolactina, com bromoergocriptina injetável. Os pacientes portadores de prolactinomas, normalmente microtumores, são tratados com administração oral de bromoergocriptina, análogo dopaminérgico, e nas últimas décadas com cabergolina (Dostinex[®]), com controle dos níveis de prolactina séricos e da sintomatologia. A grande complicação da cirurgia dos tumores pituitários são fistula líquórica, meningite, déficits endócrinos acrescidos e ampliação da perda visual. Adenomas pituitários, com extensão supraselar, com invasão do terceiro ventrículo, devem ser acessados por craniotomia, à semelhança dos craniofaringiomas.

As neoplasias clivais podem ser tratadas cirurgicamente por via transoral, com craniotomias de acesso pela fossa posterior e pela fossa anterior; todavia, os cordomas que se originam na sincondrose esfeno-occipital, constituídos por células fisalíferas, são muito agressivos e dificilmente a cirurgia é curativa. A irradiação tem se mostrado frustra, e apenas a radioterapia com emissão de partículas de prótons demonstrou algum resultado.

Os schwannomas do nervo vestibular superior, quando atingem volume extracanalicular, podem ser operados por via retrossigmoidea ou pela fossa média, a depender do estado da audição. Se o schwannoma for pequeno, ou até mesmo intracanalicular, a radiocirurgia poderá estar indicada. Sem dúvida, em pacientes com schwannomas pequenos e em pacientes assintomáticos, a conduta expectante pode estar indicada. A monitoração intraoperatória do tronco cerebral deve estar presente no intraoperatório, assim como a monitoração eletromiográfica do VII nervo e do nervo coclear por potencial evocado. Os schwannomas em pacientes com neurofibromatose são mais agressivos e propiciam uma dificuldade maior de ressecção e preservação da função facial e auditiva.

As neoplasias meningoteliais de forame magno (meningiomas) e petroclivais são cirurgicamente tratadas e cuidadas com a monitoração do tronco cerebral; nervo facial, coclear e bulbares devem ser tomados. Tetraparesia por lesão arterial dos ramos do sistema vertebrobasilar é possível e pode acarretar alta morbidade e mortalidade. Como essas neoplasias devem ser operadas em posição semissentada, devemos, durante o intraoperatório, além do potencial evocado, usar Doppler transesofágico para detectar embolia aérea pelas lacerações de veias e seios situados acima da área cardíaca. Os quemodectomas, por envolverem estruturas venosas, são operados em posição supina, e a embolização pré-operatória é imperativa para se evitar um grande sangramento intraoperatório. A morbidade desses tumores se refere às lesões iatrogênicas intraoperatórias dos nervos bulbares, que levam o paciente a ostomias definitivas e tratamento multidisciplinar com fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional por tempo muito prolongado.

O implante de células neoplásicas leptomeníngeas de neoplasias com origem em outros órgãos extracranianos constitui a carcinomatose meníngea, e os tumores que mais frequentemente ocasionam tal doença são os tumores do sistema hematopoiético, como as leucemias, os linfomas, os tumores sólidos como os carcinomas e adenocarcinomas de pulmão, mama, melanomas e renais. Em pacientes com estado de sonolência excessiva, ou torpor, com síndrome de déficits de múltiplos nervos cranianos, devemos sempre pensar em carcinomatose meníngea. A análise por coleta seriada e a

positividade de células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano devem ser consideradas diagnósticas. A ressonância magnética do encéfalo poderá mostrar um padrão de espessamento da pia-aracnoide. O tratamento de escolha é a instalação de cateter intraventricular ligado à câmara de Ommaya para a instilação de quimioterápicos como o metotrexato e o citarabina –C (ara C). O prognóstico é reservado e a sobrevida normalmente é inferior a seis meses a partir do diagnóstico.

CONCLUSÃO

As neoplasias do sistema nervoso central são importantes do ponto vista epidemiológico e vêm ganhando uma atenção cada vez maior em todos os sistemas de saúde que visam tratá-las, e cada vez mais inúmeras inovações técnicas para o seu diagnóstico têm sido utilizadas, objetivando um tratamento mais específico e eficaz. Na terapêutica, além da cirurgia de alta precisão e de tecnologia altamente qualificada, a associação com métodos auxiliares como a radioterapia e a quimioterapia, bem como a terapia gênica, são, atualmente, sem dúvida, a forma mais eficaz e eficiente de abordar os tumores malignos do SNC.

REFERÊNCIAS

Aguiar, PH, Aoki, V, Costa, VP, Osório, CAM, Tsanaclis, AM. Cordomas: estudo anatomoclínico de 8 casos. *Rev Med (USP)*. 1986; 66:71–78.

Aguiar, PH, Tatagiba, M, Samii, M, Ostertag, H. Métodos de estudo do potencial proliferativo das neoplasias primárias do sistema nervoso central. Valor prognóstico e implicação terapêutica. *Arq Bras Neurocirug*. 1993; 12:207–222.

Aguiar, PH, Plese, JPP, Ciquini, O, Marino Junior, R. Transient mutism following a posterior fossa approach to cerebellar tumors in children: a critical review of the literature. *Child's Nerv Syst*. 1995; 1:306–310.

Aguiar, PH, Tatagiba, M, Timpe, ED, Matthies, C, Samii, M, Ostertag, H. Proliferative activity of acoustic neurilemmomas without neurofibromatosis determined by monoclonal antibody MBI 1. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 1995; 134:35–39.

Aguiar, PH, Tatagiba, M, Samii, M, Timpe, ED, Ostertag, H. The Comparison between the growth fraction of bilateral Vestibular Schwannomas in Neurofibromatosis 2 (NF2) and unilateral acoustic neurilemmomas using the monoclonal antibody MIB-1. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 1995; 134:40–45.

Aguiar, PH, Miura, FK, Michailowsky, C, Fernandez, AY, Navarro, H, Plese, JPP, Rotta, JM. Meningeoma cístico: análise de 5 casos e revisão de literatura. *Arq Bras Neurocirug*. 1997; 6:135–143.

Aguiar, PH, Fujimoto, Y, Gadelha, E, Pinto, FG, Miura, FK, Rotta, JM, Tsanaclis, AM, Junior, RM. Neurocitomas. Aspectos clínicos, radiológicos e terapêutica. Revisão da literatura. *J Bras Neurocirug*. 1998; 9:9–13.

Aguiar, PH Meningeomas: estudo do índice de proliferação celular por meio do anticorpo monoclonal MIB – 1. Correlação com características clínico-radiológicas e histológicas [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Patologia, Disciplina de Neuropatologia, Laboratório de Neuropatologia Experimental, 1998.

- Aguiar, PH, Prudente, M, Freitas, AR, Rotta, JM, Plese, JPP, Andrioli, MSD, Neves, VD, Junior, RM. Meduloblastoma em adultos. Análise de uma casuística e resultados cirúrgicos. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 1999; 57:982–989.
- Aguiar, PH, Agner, C, Tavares, F, Yamaguchi, N. Unusual brain Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma: case report. *Neurosurgery*. 2001; 49:1008–1013.
- Aguiar, PH, Pulicci, G, Lourenço, L, Flores, JAC, Cescato, VA. Preservation of the olfactory tract in bifrontal craniotomy. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2002; 60(1):12–16.
- Aguiar, PH, Agner, C, Simm, R, Freitas, AB, Tsanaclis, AM, Plese, JP. P53 Protein expression in meningiomas – A clinicopathologic study of 55 patients. *Neurosurg Rev*. 2002; 25:252–257.
- Aguiar, PH, Tsanaclis, AM, de Tella Junior, OI, Plese, JPP. Proliferation rate intracranial meningiomas as defined by the monoclonal antibody MIB-1: Correlation with peritumoural oedema and other clinicoradiological and histological characteristics. *Neurosurg Rev*. 2003; 26:221–228.
- Aguiar, PH, Saad, F, Fontes, RBV, Magalhães, I, Pinto, EC, Rosemberg, S, Plese, JPP. Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial radiation therapy: report of two cases and literature review. *Rev Chil Neurocirugia*. 2004; 23:40–42.
- Aguiar, PH, Lourenço, DL, Plasencia, OZ, Rocabado, F, Fontes, R. Meningiomas del surco olfatorio aspectos clinicos, radiologicos y quirurgicos. Analisis y complicaciones. *Rev Chil Neurocirugia*. 2004; 22:35–38.
- Aguiar, PH, Mattei, TA, Ramina, R, Tatagiba, M, Plasencia, OZ. Linfomas cerebrales em pacientes imunodeprimidos. *Rev Chil Neurocirugia*. 2005; 24:18–24.
- Andrade, F, Aguiar, PH, Fontes, RB, Nakagawa, E, Teixeira, JA, Miura, FK, Lepski, G, Marie, SK, Marino Junior, R. Clinical presentation, treatment and outcome of patients with cerebral metastases: the University of Sao Paulo series. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2004; 62:808–814.
- de Tella Junior, OI, Herculano, MA, Delcello, R, Aguiar, PH. Adenomas produtores de GH. Análise de 20 casos. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2002; 60:23–128.
- de Tella Junior, OI, Herculano, MA, Delcello, R, Aguiar, PH. Prolactinomas. Aspectos neurocirúrgicos. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2002; 60:106–112.
- de Tella Junior, OI, Herculano, MA, Delcello, R, Aguiar, PH. Adenomas hipofisários não secretantes. Estudo de 36 casos. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2002; 60:119–122.
- de Tella Junior, OI, Herculano, MA, Delcello, R, Aguiar, PH. Adenomas hipofisários produtores de ACTH. Aspectos neurocirúrgicos. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2002; 60:113–118.
- de Tella Junior, OI, Herculano, MA, Prandini, MN, Stavale, JN, Aguiar, PH. Malignant Transformation of Pleomorphic Xanthoastrocytoma. Case report. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2003; 61(1):104–106.
- de Tella Junior, OI, Paiva Neto, MA, Aguiar, PH, Herculano, MA. Meningiomas anteriores e antero-laterais do forame magno. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2006; 64:437–440.

Ferrari, AF, Araújo, MBM, Aguiar, PH, Plese, JPP. Medulloblastoma. Evaluation of proliferative index by monoclonal antibody Mib-1, its prognostic correlation and therapeutic implications. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2003; 61:547–551.

Figueiredo, EG, Aguiar, PH, Córdoba, BF, Fujimoto, Y, Rotta, JM, Junior, RM. Meningiomas supratentoriais. Diagnóstico, resultados cirúrgicos e complicações. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 1998; 56:429–435.

Fulham, MJ, Di Chiro, G. Positron emission tomography and H-spectroscopy imaging. In: Beger M, Wilson CB, eds. *The gliomas*. Philadelphia: Saunders; 1999:295–317.

Gold, RL, Dillon, W, Jr. Magnetic Resonance Imaging. In: Beger M, Wilson CB, eds. *The gliomas*. Philadelphia: Saunders; 1999:275–293.

Gutierrez, JA. Classification and pathobiology of low grade glial and glioneural neoplasms. In: Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross, eds. *The practical management of low grade primary brain tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:33–67.

Joaquim, MAS, Aguiar, PH, Tzu, WH, Honda, PM, Pahl, FH, Luzio, J, Teixeira, MJ, Almeida, GM. Oligodendrogliomas. Análise de 24 casos e revisão da literatura. *Arq. Bras. Neurocirurg*. 1989; 8:175–188.

Konovalov, AN, Pitskhelauri, DI. Principles of treatment of the pial region tumors. *Surg Neurol*. 2003; 59:250–268.

Leenstra, S, Oskam, NT, Bijleveld, EH, Bosch, DA, Troost, D, Hulsebos, TJ. Genetic sub-types of human malignant astrocytoma correlate with survival. *Int J Cancer*. 1998; 79:159–165.

Leite, CC, Sequeiros, M, Lacerda, MTC, Costa, MOR, Lima, EC, Rosemberg, S, Rotta, JM, Aguiar, PH, Cabrera, HN, Cerri, GG. Tumores intraventriculares: achados à ressonância magnética. *Rev Imagem*. 2001; 23:73–85.

Machado, AG, Aguiar, PH, Junior, RM. Pathological laughter in a patient with trigeminal neurinoma. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 2002; 60:1000–1002.

Maldaun, MV, Aguiar, PH, Zambelli, HJL, Teixeira, MJ, Sawaya, R, Lang, F. Radiocirurgia no tratamento das metástases cerebrais. *Arq Bras Neurocir*. 2006; 25:81–84.

Maldaun, MV, Aguiar, PH, Zambelli, HJL, Sawaya, R. Tratamento cirúrgico das metástases cerebrais. *J Bras Neurocirurg*. 2006; 17:14–19.

Maldaun, MV Radiocirurgia no tratamento das metástases cerebrais: resposta terapêutica e complicações baseadas na localização de lesão [tese de doutorado]. Faculdade de Medicina da USP, Departamento de Neurologia, São Paulo, 2006.

Mattei, TA, Aguiar, PH, Morais, DG, Ramina, R, Vinko, P. Critérios de malignidade em meningiomas. *J Bras Neurocirurg*. 2003; 14:105–114.

Mattei, TA, Ramina, R, Tatagiba, M, Aguiar, PH. Past, present and future perspectives of genetic therapy

in gliomas. *Ind J Hum Genet.* 2005; 11:4–13.

Mattei, TA, Ramina, R, Miura, F, Aguiar, PH, Valiengo, L. Genetic therapy gliomas: historical analysis and future perspectives. *Neurol India.* 2005; 53:19–28.

Mattei, TA, Mattei, JA, Ramina, R, Aguiar, PH, Plese, JP, Marino, R, Jr. Edema and malignancy in meningiomas. *Clinics.* 2005; 60:201–206.

Mattei, TA, Mattei, JA, Ramina, R, Aguiar, PH. Novos métodos diagnósticos de metástases leptomeningeas. *Rev Bras Neurol.* 2005; 41:23–28.

Mattei, TA, Aguiar, PH, Ramina, R, Escoc, K, Mattei, JA. Accesos quirúrgicos a los meningiomas petroclivales: indicaciones, complicaciones y resultados. *Rev Chil Neurocirurgia.* 2006; 26:13–17.

Mattei, TA, Mattei, JA, Aguiar, PH, Ramina, R. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Neurocirurgia.* 2006; 17:46–53.

Miura, F, Moriushi, S, Maeda, M, Sano, A, Maruno, M, Tsanaclis, AM, et al. Suspended release of low dose Gancyclovir from silicone formulation prolonged the survival of rats with gliosarcoma under Herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene therapy. *Gene Ther.* 2002; 9:1653–1658.

Miura, F. Terapia gênica de gliosarcoma experimental [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.

Mikkelsen. Chemotherapy and alternatives for adult low grade glial tumors. In: Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross, eds. *The practical management of low grade primary brain tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:99–101.

Neder, L, Marie, SKN, Carlotti, CG, Jr., Gabbai, AA, Rosemberg, S, Malheiros, SMF, et al. Galectin-3 as an immunohistochemical tool to distinguish pilocytic astrocytomas from diffuse astrocytomas, and glioblastomas from anaplastic oligodendrogliomas. *Brain Pathology.* 2004; 14:399–405.

Panagopoulos, A. Estudo imuno-histoquímico e correlação clínica em pacientes com meningiomas. Determinar fatores prognósticos [dissertação de mestrado]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, Laboratório de Metabolismo de Células Tumorais; 2006: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, Laboratório de Metabolismo de Células Tumorais; 2006, 2006.

Ramina, R, Neto, MC, Fernandes, YB, Aguiar, PH, de Meneses, MS, Torres, LF. Meningiomas of the jugular foramen. *Neurosurg Rev.* 2006; 29:55–56.

Rock, JP, Naftzger, ME, Rosenblum, ML. Surgery for adult low-grade primary brain tumors. In: Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross, eds. *The practical management of low grade primary brain tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:71–79.

Saadoun, S, Papadopoulos, MC, Davies, DC, Bell, BA, Krishna, S. Increased aquaporin 1 water channel expression in human brain tumours. *Br J Cancer.* 2002; 87:621–623.

Saadoun, S, Papadopoulos, MC, Davies, DC, Krishna, S, Bell, BA. Aquaporin-4 expression is increased

in oedematous human brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72:262–265.

Sawaya, R, Hammoud, MA, Ligon, BL, Fuller, GN. Intraoperative localization of tumors and margins. In: Beger M, Wilson CB, eds. *The gliomas*. Philadelphia: Saunders; 1999:361–375.

Shaw, EG. Role of Radiation therapy in management of low grade glioma in adults. In: Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross, eds. *The practical management of low grade primary brain tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:98.

Tatagiba, M, Samii, M, Dankoweit-Timpe, E, Aguiar, PH, Osterwald, L, Babu, R, Ostertag, H. Esthesioneuroblastomas with intracranial extension. Proliferative potential and management. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)*. 1995; 53:577–586.

Teixeira, MJ, Aguiar, PH, Correa, C, Souza, EC, Cescato, WA. Remoção estereotomográfica de lesões encefálicas sob anestesia local. *Arq Bras Neurocirurg*. 1992; 11:191–200.

Teixeira, MJ, Lepski, G, Correia, C, Aguiar, PH. Interstitial irradiation for CNS lesions. *Stereot Functional Neurosurg*. 2003; 81:24–29.

Teixeira JA. Craniofaringiomas – Abordagem transesfenoidal – Análise de casuística [dissertação de mestrado]. São Paulo: Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

Uno, M, Oba-Shinjo, SM, Aguiar, PH, Leite, CC, Rosemberg, S, Miura, FK, et al. Detection of somatic TP53 splice site mutations in diffuse astrocytomas. *Cancer Lett*. 2005; 224:321–327.

Uno, M, Oba-Shinjo, SM, Wakamatsu, A, Huang, N, Ferreira Alves, VA, Rosemberg, S, et al. Association of TP 53 mutation, p53 overexpression, and p53 codon 72 polymorphism with susceptibility to apoptosis in adult patients with diffuse astrocytomas. *Int J Biol Markers*. 2006; 21:50–57.

Wen, PY, Black, PM. Clinical presentation, evaluation, and preoperative preparation of the patient. In: Beger M, Wilson CB, eds. *The gliomas*. Philadelphia: Saunders; 1999:328–336.

PARTE 13

Infecções do Sistema Nervoso

ESBOÇO

Capítulo 81: Meningites Bacterianas Agudas

Capítulo 82: Meningites Crônicas

Capítulo 83: AIDS e Sistema Nervoso

Capítulo 84: Encefalite Viral

Capítulo 85: Neurocisticercose

Capítulo 86: Neuroesquistossomose

Capítulo 87: Raiva Humana

Capítulo 88: Hanseníase

Meningites Bacterianas Agudas

Luís dos Ramos Machado

Meningites bacterianas agudas (MBA) são infecções graves, habitualmente com mortalidade e morbidade elevadas. O diagnóstico deve ser feito com rapidez e o tratamento, instituído precocemente. Disso depende, em grande parte, o prognóstico do paciente.

Por definição, meningites são processos infecciosos que acometem as meninges e o espaço contido entre estas membranas. Neste espaço (espaço subaracnóideo) está contido o líquido cefalorraquidiano (LCR). O LCR envolve o encéfalo e a medula, preenche as cisternas da base do crânio e envolve nervos cranianos e quiasma óptico. O espaço subaracnóideo é, portanto, um compartimento contínuo. Sobrepujadas as defesas naturais, um agente infeccioso espalha-se rapidamente por todo esse espaço. O processo inflamatório das meningites não costuma acometer o espaço subdural, a não ser ocasionalmente, sobretudo em crianças, dando origem às coleções subdurais. As meningites podem, por contiguidade, causar cerebrites ou meningoencefalites, dependendo da agressividade do agente etiológico (principalmente pneumococos) e do grau de inflamação associado.

Classicamente, as meningites bacterianas agudas são causadas por três agentes principais: pneumococos, meningococos e hemófilos; mais raramente, por estreptococos do grupo B e por *Listeria*. As meningites causadas por hemófilos e, em menor grau, por pneumococos diminuíram acentuadamente nos últimos anos devido à vacinação em massa contra essas bactérias no mundo ocidental. Em epidemias, traumas cranioencefálicos, intervenções neurocirúrgicas e situações de imunodepressão, outros agentes etiológicos podem estar envolvidos. A mortalidade da meningite por meningococos e por hemófilos varia de 5 a 15%. Sequelas ocorrem em cerca de 10%. Nas meningites por pneumococos, a mortalidade é de 15 a 30%. Dos que sobrevivem, 30% podem apresentar sequelas. Os dados de morbimortalidade em meningites por estreptococos do grupo B e por *Listeria* divergem na literatura devido às situações clínicas de imunodepressão associadas.

ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS

Para atingir o sistema nervoso, as bactérias precisam vencer quatro etapas decisivas: aderir ao epitélio da mucosa da nasofaringe do hospedeiro e aí proliferar; invadir o interior dos vasos subjacentes e sobreviver aos mecanismos de defesa do hospedeiro contra septicemia, mediados pelo sistema complemento; atravessar a parede dos vasos e o complexo da barreira hematoencefálica (BHE), atingindo o sistema LCR; sobreviver e replicar-se no LCR.

A bacteremia causa modificações no endotélio vascular. Em relação ao sistema nervoso, esse quadro sistêmico pode provocar:

- Migração seletiva de leucócitos, com predomínio absoluto de neutrófilos e sem passagem de hemácias.
- Quebra das barreiras, permitindo a passagem de água e eletrólitos, albumina, complemento e anticorpos de baixa especificidade.

- Formação de exsudato inflamatório, seroso nas meninges da convexidade e fibroso na base do crânio. O exsudato fibroso pode ocasionar bloqueios do fluxo normal de LCR, causando hidrocefalia e/ou aracnoidites.
- Instalação de edema vasogênico, que resulta em edema cerebral de intensidade variável, seja pela bacteremia, seja pela concentração aumentada de óxido nítrico no LCR que ocorre nas meningites bacterianas.
- Tromboflebitides, que podem aparecer habitualmente depois da primeira semana, mas que também podem ocorrer nos primeiros dias.

Na maioria dos casos, a hipertensão intracraniana é de tipo comunicante e não há sinais de localização. A hipertensão deve-se preponderantemente ao acúmulo de LCR sem evidência de aumento de produção. Admite-se que a hipertensão se instale por dificuldades nos mecanismos de reabsorção, causadas pelo processo inflamatório. Edema cerebral, quando ocorre, é pouco expressivo, a não ser em fases terminais. Não havendo componente parenquimatoso importante, não há riscos para a indicação do exame de LCR, essencial para o diagnóstico.

Nos pacientes mais graves pode haver papiledema, sinais de lesão focal, crises convulsivas e acometimento de estruturas do tronco encefálico. Nesses casos, bastante raros, o prognóstico é reservado e o manejo clínico, muito mais difícil.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico das meningites é composto por três síndromes principais:

- Síndrome de hipertensão intracraniana: cefaleia intensa, náuseas, vômitos e confusão mental. Habitualmente, os vômitos são precedidos por náuseas. A ocorrência clássica de vômitos em jato é observada apenas esporadicamente.
- Síndrome toxêmica: sinais gerais de toxemia, incluindo febre alta, *delirium* e mal-estar. É frequente o achado de dissociação entre pulso (que se altera pouco) e temperatura (que atinge níveis elevados).
- Síndrome de irritação meníngea:
 - a. Rigidez de nuca – com o paciente em decúbito horizontal, é feita flexão anterior da cabeça. O paciente apresenta graus variáveis de dificuldade na execução da prova, sendo a espasticidade muscular de natureza reflexa.
 - b. Sinal de Brudzinski – ao se fazer a pesquisa do sinal de rigidez de nuca, o examinador deve observar também os joelhos do paciente, que precisam ser mantidos descobertos. Ao se proceder à flexão anterior da cabeça, o paciente flete ligeiramente ambos os joelhos.
 - c. Sinal de Kernig – o paciente deve estar em decúbito dorsal. A coxa de um dos lados é fletida sobre o abdome, em ângulo de cerca de 90°, e a perna do mesmo lado fletida em relação à coxa também aproximadamente a 90°. A perna é então estendida passivamente, com uma das mãos do examinador sob o calcanhar da perna fletida empurrando para cima e a outra mão sobre o joelho da mesma perna empurrando para baixo, de modo a haver um estiramento do membro inferior até cerca de 45°. Quando há inflamação meníngea, o paciente resiste à extensão da perna; os modos como se pesquisa este sinal e sua interpretação são diferentes da descrição original. Na manobra originalmente descrita por Kernig, o paciente era colocado na posição sentada, enquanto o médico tentava, passivamente, estender o joelho; em pacientes com meningite, havia resistência a esta manobra de extensão, caracterizando um estado de “contratura das extremidades”.
 - d. Sinal de desconforto lombar – em decúbito dorsal, o paciente deve fletir um dos joelhos; a seguir, é solicitado a empurrar vigorosamente a mão do examinador que, apoiada na região plantar do paciente e no plano do leito, opõe resistência ao movimento. O sinal é positivo quando o paciente

se queixa de desconforto (algo semelhante a uma sensação parestésica) na região lombar ao fazer a extensão forçada da perna.

As três síndromes são encontradas juntas em cerca de 44% dos pacientes, mais frequentemente em casos de meningite por pneumococos (58%) do que naquelas por meningococos (27%). Duas das três síndromes são encontradas em 95% dos casos, sugerindo fortemente o diagnóstico de meningite aguda.

No momento da admissão, pode haver infecções em outros sistemas, como otite, sinusite e pneumonia, mais frequentemente em doentes com meningite pneumocócica. *Rash* cutâneo, mais frequente em doença meningocócica, pode ser encontrado também em doentes com meningites por pneumococos, hemófilos e, mais raramente, por enterovírus. Sintomas gastrointestinais podem ocorrer em quase um quarto dos casos de meningite por *Listeria*.

Em crianças, sobretudo nas menores, o diagnóstico é mais difícil. Não há queixa de cefaleia e os sinais de irritação meníngea podem estar ausentes ou ser mais difíceis de reconhecer. Os achados mais frequentes são: febre, irritabilidade, prostração, vômitos, convulsões e, eventualmente, abaulamento de fontanela. Rigidez de nuca, bem como sinais de Kernig e Brudzinski, são observados em cerca de 50% das crianças com meningite. É consenso que os pediatras devem suspeitar sistematicamente da doença e indicar a punção para coleta de LCR com certa liberalidade.

DIAGNÓSTICO

A confirmação diagnóstica das meningites bacterianas é feita por exames complementares.

O exame auxiliar imprescindível é o exame de LCR. O diagnóstico é sindrômico (aumento do número de células, predomínio absoluto de neutrófilos, hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia intensa), muitas vezes completado pelo diagnóstico etiológico (presença do agente etiológico ao exame bacteriológico direto ou detecção de antígenos bacterianos pela prova do látex). Os riscos do exame de LCR, desde que não haja sinais de comprometimento parenquimatoso com efeito de massa, são praticamente nulos. As principais alterações do exame de LCR nas meningites bacterianas, em comparação ao que ocorre nas meningites virais, constam da [Tabela 81.1](#).

Tabela 81.1**O Exame de LCR em meningites agudas do sistema nervoso**

Bacterianas		Vírais
No de células	Elevado (95%) dos casos; mais frequente: de 100 a 2.000	Elevado (100%); mais frequente: de 10 a 500
Linfócitos / monócitos	Raros na fase inicial; aumentam na evolução favorável	Predomínio absoluto (> 60% do perfil)
Neutrófilos	Geralmente acima de 90% do perfil; persistem assim por > 48 horas	Eventuais na fase aguda; enterovírus: até 95% do perfil; desaparecem em < 48 h
Plasmócitos	Não costumam aparecer; presentes nas formas crônicas	Frequentes
Macrófagos	Sem pigmento hemossiderótico	Sem pigmento hemossiderótico
Proteínas totais	Elevadas (95%); valor mais frequente: de 80 a 1.000 mg	Na fase inicial: normais; na fase de recuperação: até 80–100 mg
Glicose	Muito baixa (99%); varia com a glicemia	Normal; eventualmente diminuída em HSV-2; varia com a glicemia
Lactato	Muito elevado (99%); não varia com a glicemia	Normal; eventualmente elevado em HSV-2; não varia com a glicemia
ADA	Normal na fase aguda; elevada: sofrimento do encéfalo	Normal
Globulinas gama	Aumento não tem significado; não há imunoprodução local	Normal; não há imunoprodução local
Antígenos (ex. direto)	Antes de antibióticos: 40 a 90%; depois de antibióticos: < 40%	Ausentes
Antígenos (látex)	Meningo: sens. 33 a 70%; espec. 100% Pneumo: sens. 69 a 100%; espec. 96% Hemófilos: sens. 78 a 86%; espec. 100% Estrepto B: sens. 79%; espec. 100%	Ausentes
Culturas	70 a 85% positivas em até 48 horas	Negativas
Sequências DNA	Não disponível	Disponíveis para enterovírus: sens. 97%; espec. 100% muito pouco usados na prática (baixa relação custo/benefício)
Anticorpos	Ausentes	Pesquisa obrigatória em meningites de repetição: HSV-2 (sens. e espec. > 90%) Comparar com níveis séricos

Os exames de neuroimagem têm valor muito restrito na fase de diagnóstico das meningites bacterianas agudas e não precisam nem devem ser solicitados rotineiramente, a não ser nas situações em que os exames de imagem têm precedência, descritas a seguir. O fator tempo é crucial no tratamento das MBA e os exames de imagem podem causar atraso na conduta clínica, sem acrescentar elementos relevantes ao diagnóstico.

Os exames de neuroimagem devem preceder o exame de LCR nas seguintes eventualidades: (a) quando houver sinais de localização ao exame neurológico; (b) quando, clinicamente, a síndrome tóxica estiver ausente ou for pouco expressiva; (c) quando houver deterioração precoce do estado clínico; (d) quando houver papiledema ao exame físico: papiledema costuma aparecer apenas depois de cerca de 36–48 horas de vigência de hipertensão intracraniana; seu aparecimento em quadros agudos com poucas horas de evolução sugere fortemente haver outro tipo de etiologia (processo expansivo *sensu lato*) ocorrendo de modo associado ou concomitante.

Exames de neuroimagem são imprescindíveis, durante a evolução, quando houver sinais clínicos de complicações das meningites bacterianas agudas: ventriculites, coleções epidurais infectadas ou, mais raramente, abscessos cerebrais.

Exames laboratoriais de rotina em processos infecciosos agudos também devem ser solicitados no caso de MBA. Deve ser dada ênfase especial às hemoculturas seriadas, uma vez que o agente etiológico chega ao sistema nervoso, na maioria das vezes, por via hematogênica. Além disso, em até 30% dos casos de MBA, bactérias podem entrar na corrente circulatória a partir de focos infecciosos meníngeos mesmo quando não detectadas ao exame de LCR.

TRATAMENTO

As meningites bacterianas devem ser encaradas como emergências médicas. Muitas vezes, é necessário iniciar o tratamento antes de conhecer o agente etiológico. Os esquemas usuais, as indicações e as doses constam das [Tabelas 81.2 a 81.7](#).

Tabela 81.2

Tratamento empírico das meningites bacterianas agudas

Idade	Agentes mais prováveis	Esquema de escolha	Esquema alternativo	Comentários
< 3 meses	Estrepto-B, <i>Listeria</i> , <i>E. coli</i> , pneumococos, <i>H. influenzae</i>	Ampicilina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Cloranfenicol + gentamicina	Níveis baixos podem ocorrer no LCR de RN de baixo peso. Tobramicina ou amicacina no lugar da gentamicina quando houver enterobactérias resistentes à gentamicina
3 meses a 17 anos	Meningococos, pneumococos, <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Meropeném ou clo ranfenicol	Acrescentar vancomicina em áreas com > 2% de pneumococos altamente resistentes
18 a 50 anos	Pneumococos, meningococos, <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Meropeném ou clo ranfenicol	Acrescentar vancomicina em áreas com > 2% de pneumococos altamente resistentes
> 50 anos	Pneumococos, <i>Listeria</i> , bacilos Gram-negativos	Ampicilina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Ampicilina + fluoro quinolona (ciprofloxacina, levofloxacina ou trovafloxacina)	Acrescentar vancomicina em áreas com > 2% de pneumococos altamente resistentes; para tratar <i>Listeria</i> em pacientes alérgicos à penicilina, usar trimetoprim-sulfametoxazol

(Adaptada de Sack & Jackson.)

Tabela 81.3

Tratamento empírico das meningites bacterianas agudas em situações particulares

Situação	Agentes mais prováveis	Esquema de escolha	Esquema alternativo
Comprometimento da imunidade celular	<i>Listeria</i> , bacilos Gram-negativos, <i>S. aureus</i>	Ampicilina + ceftazidima + vancomicina	Trimetoprim-sulfametoxazol + meropeném
Fraturas da base do crânio ou fistulas de LCR	Pneumococos, vários estreptococos, <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Cefotaxima (ou ceftazidima) + vancomicina	Vancomicina + cloranfenicol (ou meropeném)
Derivações de trânsito de LCR	<i>S. aureus</i> , estafilococos coagulase-negativos, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , enterobactérias	Vancomicina+ceftazidima	Meropeném+vancomicina

Tabela 81.4

Tratamento específico das meningites bacterianas agudas

Agente etiológico	Esquema de escolha	Esquema alternativo	Duração do tratamento
Estrepto-B	Penicilina G (ou ampicilina)	Vancomicina	14 a 21 dias
<i>Hemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Clo ranfenicol	7 a 10 dias
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + gentamicina	Trimetoprim-sulfametoxazol	14 a 21 dias
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G (ou ampicilina)	Ceftriaxona (ou cefotaxima); cloranfenicol	7 a 10 dias
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Conc. Inib. Mín. < 0,1	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Penicilina G; meropeném	10 a 14 dias
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Conc. Inib. Mín. > = 0,1	Vancomicina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Trocar a vancomicina por rifampicina; em pacientes alérgicos a cefalosporinas, usar a vancomicina isoladamente	10 a 14 dias

(Adaptada de Sack & Jackson.)

Tabela 81.5**Tratamento específico das meningites bacterianas agudas adquiridas em ambiente hospitalar**

Agente etiológico	Esquema de escolha	Esquema alternativo	Injeção intratecal associada
<i>Staphylococcus aureus</i> sensíveis à meticilina	Nafcilina ou oxacilina (associada ou não à rifampicina)	Vancomicina	–
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina	Vancomicina (associada ou não à rifampicina)	Linezolida ou Trimetoprim-sulfametoxazol + rifampicina	Vancomicina, 5 a 20 mg/dia, sem conservantes (0,5 mg/kg em crianças) Apenas quando não houver boa resposta com tratamento sistêmico
<i>Staphylococcus coagulase-negativos</i>	Vancomicina (associada ou não à rifampicina)	Linezolida	Vancomicina, se necessário, 5 a 20 mg/dia (0,5 mg/kg em crianças)
Enterobactérias	Cefotaxima ou ceftriaxona	Meropeném; aztreonam; trimetoprim-sulfametoxazol	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefotazidima + tobramicina (ou gentamicina)	Meropeném; aztreonam; piperacilina + tobramicina (ou gentamicina)	Gentamicina, se necessário, 2 a 4 mg/dia (1 a 2 mg em crianças)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (<i>Streptococcus</i> do grupo B)	Ampicilina ou penicilina-G	Cefotaxima ou ceftriaxona; vancomicina	–
<i>Enterococcus</i> SP	Ampicilina (ou penicilina-G) + gentamicina	Vancomicina + gentamicina; linezolida + gentamicina	Gentamicina, se necessário, 2 a 4 mg/dia (1 a 2 mg em crianças)

Tabela 81.6**Doses intravenosas recomendadas para o tratamento das meningites bacterianas agudas adquiridas na comunidade**

Antimicrobiano	Crianças	Adultos
Ampicilina	75 mg/kg cada 6 h	2 g cada 4 h
Cefotaxima	50–75 mg/kg cada 6 h	2 g cada 6 h
Ceftriaxona	50–75 mg/kg cada 12 h	2 g cada 12 h
Ceftazidima	75 mg/kg cada 12 h	2 g cada 8 h
Cloranfenicol	25 mg/kg cada 6 h	1 g cada 6 h
Gentamicina	2,5 mg/kg cada 8 h (monitorar nível sérico)	2 mg/kg (dose de ataque); a seguir: 1,7 mg/kg cada 8 h (monitorar nível sérico)
Levofloxacina	Não indicado para crianças	0,5 g cada 24 h
Meropeném	40 mg/kg cada 8 h	1 g cada 8 h
Penicilina G	50.000 U/kg cada 4 h	4 milhões U cada 4 h
Rifampicina	10 mg/kg cada 24 h (máximo: 600 mg/dia)	600 mg cada 24 h
Trimetoprim-sulfametoxazol	10 mg (trimetoprim) /kg cada 12 h	10 mg (trimetoprim) /kg cada 12 h
Vancomicina	15 mg/kg cada 6 h (máximo: 2,0 g/dia)	1 g cada 12 h

(Adaptada de Sack & Jackson.)

Tabela 81.7**Doses intravenosas recomendadas para o tratamento das meningites bacterianas agudas em ambiente hospitalar**

Antimicrobiano	Dose diária em adultos (com funções hepática e renal normais)	Observações
Amicacina	5 mg/kg cada 8 h	monitorar nível sérico
Ampicilina	2 g cada 4 h	
Aztreonam	1,5 a 2 mg cada 6 h	
Cefotaxima	2 g cada 6 h	
Ceftriaxona	2 g cada 12 h	
Ceftazidima	2 g cada 8 h	
Ciprofloxacina	400 mg cada 8 h	
Cloranfenicol	1 g cada 6 h	monitorar nível sérico
Gentamicina	2 mg/kg (dose de ataque); a seguir: 1,7 mg/kg cada 8 h	monitorar nível sérico
Levofloxacina	0,5 g cada 24 h	
Trimetoprim-sulfametoxazol	10 mg (trimetoprim) /kg cada 12 h	
Linezolida	600 mg cada 12 h	
Meropeném	2 g cada 8 h	pode induzir crises convulsivas
Nafcilina	1,5 a 2 g cada 4 h	
Oxacilina	1,5 a 2 g cada 4 h	
Penicilina G	4 milhões U cada 4 h	
Piperacilina	4 g cada 4 h	
Rifampicina	600 mg cada 24 h	
Tobramicina	1 a 1,5 mg/kg cada 8 h	monitorar nível sérico
Trimetoprim-sulfametoxazol	10 mg (trimetoprim) /kg cada 12 h	
Vancomicina	1 g cada 12 h	monitorar nível sérico

Nos casos mais graves, quando logo à admissão houver petéquias, choque ou sinais de edema cerebral intenso, é necessário tomar medidas de emergência: hidratação cuidadosa e imediata; ceftriaxona em bólus logo após o acesso venoso; vancomicina em infusão venosa lenta, por 1 hora; manitol, se houver evidência de edema cerebral.

O uso de corticosteroides

Tem sido preconizado o uso sistemático de corticosteroides no tratamento das MBA. A maioria dos autores sugere sua utilização entre 15 e 30 minutos antes da primeira dose ou, no máximo, acompanhando a primeira dose de antibióticos. Utiliza-se, em adultos, dexametasona na dose de 10 mg cada 6 horas durante quatro dias. Em crianças, a dose diária de dexametasona é de 0,4 a 0,6 mg/kg em quatro vezes, também durante quatro dias. O fundamento teórico para a utilização de corticosteroides nas MBA é a sua ação rápida e eficaz na modulação negativa da atividade dos mediadores inflamatórios, que ocasionam agressão significativa ao tecido cerebral paralelamente à defesa contra a infecção. Essa atividade inflamatória ocorre ao se iniciar o tratamento com antimicrobianos, ocasionando liberação maciça de antígenos bacterianos e de suas toxinas.

Está claramente estabelecido na literatura o benefício que advém do uso de corticosteroides: diminuição da mortalidade, redução nas alterações da audição e diminuição das sequelas neurológicas. Entretanto, corticosteroides não devem ser utilizados quando houver: (a) insegurança diagnóstica; (b) uso anterior recente de antimicrobianos por via endovenosa; (c) hipersensibilidade a corticosteroides; (d) trauma cranioencefálico recente; (e) instalação prévia de sistema de derivação do trânsito do LCR; (f) MBA hospitalar. Nessas circunstâncias, o uso de corticosteroides pode implicar pior prognóstico.

PROFILAXIA

A quimioprofilaxia dos contactantes é importante em meningites causadas por hemófilos e por meningococos. Deve ser feita o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 24 horas;

entretanto, continua sendo necessária mesmo mais tardiamente (até o 30^o dia pós-contato). Indicações:

- Em contactantes íntimos que morem no mesmo domicílio em que tenha havido um caso de meningite ou que compartilhem o mesmo alojamento em domicílios coletivos (quartéis, orfanatos, internatos e outros).
- Em colegas da mesma classe de berçários, creches ou pré-escolas (geralmente crianças com menos de 7 anos), bem como adultos dessas instituições que tenham mantido contato com o caso de meningite.
- Em outros contactantes que tenham tido relação íntima e prolongada com o doente e que tenham tido contato com as secreções orais.
- Em profissionais de saúde que tenham sido expostos às secreções do paciente sem as medidas de proteção adequadas, sobretudo antes ou no início da antibioticoterapia.

Para quimioprofilaxia, deve ser utilizado um dos seguintes esquemas terapêuticos:

- Rifampicina 600 mg VO/dia, ministrada de 12 em 12 horas por dois dias.
- Ceftriaxona 250 mg IM, em dose única.
- Ciprofloxacina 500 mg VO, em dose única.
- Azitromicina, 500 mg VO, em dose única.

O antimicrobiano mais utilizado com esta finalidade é a ciprofloxacina.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Os diagnósticos diferenciais mais importantes das MBA são:

- Meningites virais em sua fase inicial, sobretudo aquelas provocadas por enterovírus.
- Abscessos com liberação de material infectado.
- Meningoencefalites causadas por tuberculose e fungos, especialmente nos episódios agudos ou de reagudização.
- Focos bacterianos parameningíneos.
- Meningismo, seja por hemácias, seja por injeção de substâncias no espaço subaracnóideo com finalidade terapêutica ou diagnóstica.

Algumas vezes, embora se trate realmente de MBA, o diagnóstico é mais difícil:

- Em fases muito precoces das MBA, quando não há ainda um exame de LCR definido.
- Em infecções bacterianas incompleta ou inadequadamente tratadas.
- Em romboencefalites por *Listeria*.
- Quando a carga bacteriana for baixa ou a virulência da cepa menor.
- Quando houver imunodeficiência específica.

EVOLUÇÃO

Os pacientes com MBA tratados de modo adequado costumam apresentar sinais de melhora em pouco tempo. Nas primeiras 4 a 6 horas deve haver melhora significativa do quadro de confusão mental. Entre 6 e 12 horas costuma diminuir a febre. Os sinais de irritação meníngea melhoram mais tardiamente, de modo geral depois de alguns dias.

Em geral, as meningites da comunidade por meningococos sem complicações têm condições de alta após sete dias, desde que o paciente se mantenha afebril por cinco dias. O mesmo vale para os

doentes com MBA por hemófilos. Pacientes com pneumococos devem permanecer internados por períodos maiores, entre 10 e 14 dias, se não houver complicações.

Considerando-se o conjunto das MBA, a mortalidade varia de 15 a 20%; o estado vegetativo, em 10 a 15%; disfunções graves, em 3 a 5%; disfunções moderadas, em 14 a 20%; disfunções leves ou nulas, em 66%; alterações cognitivas podem ser detectadas em cerca de 10% dos pacientes.

O segundo exame de LCR

Classicamente, o segundo exame de LCR deve ser feito em cerca de 72 horas após o primeiro. Nessa oportunidade, o clínico pode avaliar a evolução do processo inflamatório em comparação à evolução clínica. O número de células deve sofrer queda significativa; os valores percentuais de neutrófilos devem mostrar tendência de queda; as taxas de glicose, embora ainda baixas, devem exibir níveis significativamente mais elevados; não devem ser encontradas bactérias ou, ao menos, deve ter havido redução expressiva à bacterioscopia direta. Nessa ocasião devem estar disponíveis os resultados das culturas e antibiograma do primeiro exame, o que facilita eventuais ajustes ou modificações no esquema terapêutico.

Nas MBA por meningococos e hemófilos, quando o quadro clínico apresentar melhora muito expressiva e os sinais infecciosos regredirem quase por completo em três ou quatro dias, pode ser dispensada a feitura desse segundo exame e até mesmo do exame de alta.

Entretanto, o exame de LCR de controle é obrigatório: (a) quando não houver melhora significativa nas primeiras 48 horas de tratamento. A nova amostra de LCR destina-se à pesquisa de bactérias viáveis. Esta intercorrência pode ocorrer em função de penetração inadequada do antimicrobiano através das barreiras ou da recuperação parcial da função dessas barreiras devido ao uso associado de dexametasona; (b) ao término do tratamento de MBA por pneumococos. Nesses casos, pode haver reativação do foco primário ou resistência relativa aos antimicrobianos utilizados, nem sempre passível de detecção pelos métodos laboratoriais rotineiros.

Em situações particulares, outros exames de LCR poderão ser feitos semanalmente, dependendo da evolução clínica e laboratorial do paciente.

Complicações das MBA

As complicações precoces mais frequentes das MBA são: inchaço cerebral, sobretudo em crianças; coagulação intravascular disseminada; endocardite, miocardite ou pericardite; hiponatremia; convulsões; sinais de localização; endoftalmite e trombose de carótida.

Algumas dessas complicações em que não há manifestações clínicas evidentes podem ser suspeitadas quando: (a) a melhora clínica inicial não se confirma nos períodos seguintes; (b) o paciente apresenta piora do nível de consciência; (c) o exame de LCR exibe evolução mais lenta do que o esperado ou aparecem sinais de reagudização do processo. Nessas eventualidades impõe-se a utilização de recursos de neuroimagem, dependendo da gravidade do quadro e dos recursos disponíveis: (1) tomografia computadorizada do crânio; (2) ultrassonografia, sobretudo em recém-nascidos e em crianças antes do fechamento da fontanela bregmática; (3) ressonância magnética; (4) angiografia cerebral.

As principais complicações tardias são: déficit auditivo; coleção subdural; empiema subdural; ventriculite; hidrocefalia; encefalite com retardo mental; alterações cerebrovasculares, como hemorragia, trombose ou infarto; abscesso (raramente).

Considerando-se o conjunto das MBA: (a) a mortalidade varia de 15 a 20%; (b) estado vegetativo, em 10 a 15%; (c) disfunção grave, em 3 a 5%; (d) disfunção moderada, em 14 a 20%; (e) leve ou nula,

em 66%. Alterações cognitivas podem ser detectadas em cerca de 10% dos pacientes que tiveram MBA.

Meningites recorrentes

Embora seja raro, as MBA podem recorrer, mais frequentemente em meningites por pneumococos (um terço dos casos). Isso pode ocorrer quando houver: deficiência imunológica; alterações anatômicas: fraturas da base do crânio, lesões erosivas da mastoide, defeitos congênitos de estruturas dérmicas ao longo do neuroeixo, lesões perfurantes do crânio, procedimentos neurocirúrgicos; fistulas ocultas ou que aparecem de modo intermitente, por vezes meses ou anos após trauma cranioencefálico.

O diagnóstico de alterações anatômicas deve ser feito por exames de neuroimagem. O diagnóstico de fistulas pode ser feito: (a) através de exames de medicina nuclear; (b) por TC frontal e da mastoide com protocolos específicos; (c) por pesquisa de glicose em níveis significativos nas secreções nasal ou auricular.

O tratamento das MBA recorrentes não difere daquele utilizado para as MBA clássicas.

REFERÊNCIAS

Braden, C. Listeriosis. *Ped Infec Dis J*. 2003; 22(8):745–746.

Cabeça, LSC, Gomes, HR, Machado, LR, Livramento, JA. Dosage of lactate in the cerebrospinal fluid in infectious diseases of the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59:843–848.

Cabellos, C, Verdaguer, R, Olmo, M, Fernandez-Sabe, N, Cissal, M, Ariza, J, Gudiol, F, Viladrich, PF. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Elderly Patients: Experience Over 30 Years. *Medicine*. 2009; 88(2):115–119.

Coyle, PK. Overview of acute and chronic meningitis. *Neurol Clin*. 1999; 4:691–710.

Davis, LE, Kennedy, PGE. Infectious diseases of the nervous system. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.

Dubos, F, Martinot, A, Gendrel, BG, Chalumeau, M. Clinical decision rules for evaluating meningitis in children. *Curr Op Neurol*. 2009; 22(3):288–293.

Dubos, F, Martinot, A, Gendrel, D, Breart, G, Chalumeau, M. Clinical decision rules for evaluating meningitis in children. *Curr Op Neurol*. 2009; 22(3):288–293.

Fishman, RA. Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. Philadelphia: Saunders, 1980.

Green, GB, Harris, IS, Lin, GA, Moylan, KC. Central nervous system infections. Washington Manual of Medical Therapeutics, 31. ed. Philadelphia: Lippincott, 2004.

Halperin, JJ. Bacterial infections. In: Mohr JP, Gautier JC, eds. *Guide to clinical neurology*. New York: Churchill Livingstone; 1995:629–637.

Hussein, AS, Shafran, SD. Acute bacterial meningitis in adults: a 12-year review. *Medicine*. 2000;

76:360–368.

Leung, A. Lumbar punctures for suspected meningitis in adults. *Infect Dis Clin Pract.* 2008; 16(5):273–275.

Livramento, JA, Machado, LR, Spina-França, A. Líquido cefalorraquidiano. In: Nitrini R, Bacheschi LA, eds. *A Neurologia que todo médico deve saber*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003:85–87.

Machado, LR, Gomes, HR. Processos Infecciosos do Sistema Nervoso. In: Nitrini R, Bacheschi LA, eds. *A Neurologia que todo médico deve saber*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003:205–234.

Machado, LR, Livramento, JA, Nóbrega, JPS, Gomes, HR, Spina-França, A. *Neuroinfecção-98*. São Paulo: Clínica Neurológica da FMUSP, 1998.

Marra C. CSF: the techniques and complications. 55th Annual Meeting American Academy of Neurology. Syllabi [cd rom]. 2003.

Marra, CM Central nervous system infections. *Neurologic Clinics*. Philadelphia: Saunders, 1999.

Mazzoni, P, Pearson, T. S., Rowland, L. P. Bacterial Infections and Aseptic Meningitis. *Merritt's Neurology Handbook*, 2. ed. Philadelphia: Lippincott, 2006.

Reiber, H, Peter, JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci.* 2001; 184:101–122.

Scheld, WM, Withley, RJ, Durack, DT. *Infections of the nervous system*, 2. ed. New York: Raven, 1996.

Scott, LA, Tintinalli, JE, Brewer, KL, Salgado, CD. Lumbar punctures for suspected meningitis in adults. *Infect Dis Clin Pract.* 2008; 16(5):298–302.

Seltz, LB, Cohen, E, Weinstein, M. Risk of bacterial or herpes simplex virus meningitis/encephalitis in children with complex febrile seizures. *Ped Emerg Care.* 2009; 25(8):494–497.

Shakir, RA, Newman, PK, Poser, CM *Tropical neurology*. London: Saunders, 1996.

Spina-França, A, Livramento, JA, Machado, LR. Líquido cefalorraquidiano. In: Porto CC, ed. *Semiologia médica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2001:1194–1199.

Tunkel, AR, Scheld, WM. Corticosteroids for Everyone with Meningitis? *N Engl J Med.* 2002; 347(20):1613–1615.

Van De Beek, D, De Gans, J, McIntyre, P, Prasad, K. Adjuvant corticosteroid therapy reduces death, hearing loss, and neurologic sequelae in bacterial meningitis. *ACP Journal Club.* 2004; 140:34–36.

Van De Beek, D, De Gans, J, Spanjaard, L, Weisfelt, M, Reitsma, JB, Vermeulen, M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; 351(18):1849–1859.

Van De Beek, D, De Gans, J, Tunkel, AR, Wijdicks, EFM. Current concepts: community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006; 354(1):44–53.

WHO. Meningococcal meningitis. *Ind J Med Sci*. 2003; 57:369–372.

Zoons, E, Weisfelt, M, De Gans, JP, Spanjaard, L, Koelman, JHTM, Reitsma, JB, Van De Beek, D. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology*. 2008; 70:2109–2115.

Zunt, JR, Marra, CM. Cerebrospinal fluid testing for the diagnosis of central nervous system infection. *Neurol Clin*. 1999; 4:675–690.

CAPÍTULO 82

Meningites Crônicas

José Antonio Livramento

Por definição, a meningite crônica é uma síndrome inflamatória meníngea que persiste por período maior que 3 ou 4 semanas. A meningite crônica não é síndrome rara; ela é responsável por 10% das apresentações de todas as meningites. Apresenta altas morbidade e mortalidade. Nos melhores serviços de Neuroinfecção, um terço dos pacientes com meningite crônica permanece sem diagnóstico etiológico. Na atualidade quem mais estuda as meningites crônicas é Patrícia K. Coyle, da Stony Brook, Universidade Estadual de Nova York; neste capítulo, serão enfocados os seus trabalhos sobre o assunto.

O diagnóstico de meningite crônica é sempre feito levando-se em conta três aspectos principais: quadro clínico, neuroimagem e exame do líquido cefalorraquidiano.

O quadro clínico de meningite crônica, ao contrário do que ocorre na meningite bacteriana ou viral aguda, é insidioso, levando algumas semanas para a sua instalação. Mais de 50% dos pacientes apresentam astenia, cefaleia, anorexia, náuseas, rigidez de nuca, febrícula e às vezes confusão mental e letargia. Outros sintomas menos frequentes são coma, obnubilação, sinais neurológicos focais, paralisia de nervos cranianos, tonturas e convulsões. No histórico clínico de um paciente com meningite crônica deve-se sempre investigar fatores de risco, antecedentes epidemiológicos, doenças sistêmicas, viagens recentes e sinais de infecção em outros órgãos, como pulmão, pele, fígado, baço, articulações, linfonodos e retina. As causas das meningites crônicas podem ser infecciosas e não infecciosas. As meningites crônicas infecciosas mais frequentes são apresentadas na Tabela 82.1. A Tabela 82.2 apresenta as meningites crônicas infecciosas menos frequentes. As meningites crônicas não infecciosas mais frequentes estão na Tabela 82.3. A Tabela 82.4 mostra as meningites crônicas não infecciosas menos frequentes.

Tabela 82.1
Meningites crônicas infecciosas -frequentes

BACTÉRIAS

Mycobacterium tuberculosis
Treponema pallidum
Borrelia burgdorferi

FUNGOS

Cryptococcus neoformans
Histoplasma capsulatum
Aspergillus sp

PARASITOS

Cysticercosis (Taenia solium)
Toxoplasma gondii
Schistosoma mansoni

VIRUS*HIV**HTLV 1/2***CATETER MENINGES/VENTRÍCULOS****Tabela 82.2****Meningites crônicas infecciosas – menos frequentes****BACTÉRIAS***Brucella**Listeria monocytogenes**Nocardia* sp.*Leptospira* sp.**FUNGOS***Blastomycosis**Candida* sp.*Pseudoallescheria boydii***PARASITOS***Angiostrongylus cantonensis**Gnathostoma spinigerum**Entamoeba histolytica* / *Acanthamoeba* sp.**VIRUS***Enterovirus – Agamaglobulinemia***Tabela 82.3****Meningites crônicas não infecciosas – frequentes**

CARCINOMATOSE MENÍNGEA
LEUCEMIA / LINFOMA
SARCOIDOSE
INFECÇÕES PARAMENÍNGEAS
<i>Empiema subdural</i>
<i>Abscesso epidural</i>
<i>Osteomielite</i>
<i>Mastoidite / Sinusite</i>
<i>Abscesso Cerebral</i>

Tabela 82.4

Meningites crônicas não infecciosas – menos frequentes

NEOPLASIAS
VASCULITE E DOENÇAS IMUNOMEDIADAS
<i>Poliarterite nodosa</i>
<i>LES</i>
<i>Behçet</i>
<i>Sjögren</i>
<i>Granulomatose de Wegener</i>
<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i>
MENINGITES QUÍMICAS

A abordagem clínica diagnóstica de um paciente com meningite crônica é difícil e onerosa. Radiografias de tórax e de articulações devem sempre ser solicitadas. Ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada de crânio com contraste são obrigatórias. As imagens mais frequentemente observadas são: espessamento meníngeo, abscessos, granulomas, cistos, hidrocefalia, aracnoidites e, por vezes, edema cerebral. No entanto, na maioria das vezes são inespecíficas, não levando ao agente etiológico. Exceção é feita na neurocisticercose, quando podemos observar a presença de cisto com escólex visível. Hemograma, pesquisa de função renal e hepática também devem ser solicitados. Diante de suspeita clínica de sarcoidose, a enzima conversora da angiotensina deve ser pesquisada.

Culturas de urina, escarro e biópsia de pele, meninges e medula óssea também podem auxiliar o diagnóstico em algumas ocasiões.

No entanto, o exame complementar principal para o diagnóstico das meningites crônicas continua a ser o líquido cefalorraquidiano (LCR). Este é sempre alterado. Os procedimentos no exame do LCR são:

Rotina I – Medida da pressão inicial; exame citomorfológico com contagem global e específica com pesquisa de células neoplásicas; exame bioquímico com dosagem de proteínas totais com respectivo perfil eletroforético, glicose, lactato e enzimas, sendo as principais a ADA e DHL.

Rotina II – exame micobacteriológico constituído por exame bacteriológico direto pelo método de Gram e Ziehl-Nielsen; culturas para bactérias aeróbicas, anaeróbicas e micobactérias e pesquisa de antígenos bacterianos; exame micológico direto pela tinta-da-china ou método de Moore, culturas para fungos em meio de Sabouraud e pesquisa de antígenos.

Rotina III – Reações imunológicas complementares para os agentes etiológicos responsáveis pelas meningites crônicas. Na [Tabela 82.5](#) são apresentados os agentes etiológicos mais frequentemente observados nas meningites crônicas em nosso meio. Os métodos utilizados para essas reações são: fixação do complemento, imunofluorescência, hemaglutinação passiva, *blotting* e reação de polimerização em cadeia.

Tabela 82.5

Meningites crônicas mais frequentes observadas em nosso meio

ESPIROQUETA: *Sífilis, Borrelia*

FUNGOS: *Aspergillus, Histoplasma, Blastomicose, Cripto, Cândida*

PROTOZOÁRIOS: *Toxoplasmose, Chagas*

HELMINTOS: *Cisticercose, Esquistossomose*

VIRUS: *CMV, HSV 1, HSV 2, VZ, EBV, Sarampo, Rubéola, Parotidite, HIV 1/2, HTLV 1/2, Dengue*

Para maior sucesso de identificação do agente etiológico, retire maior volume de LCR (20-40 mL). Centrifugue o material por 30 minutos. Faça semeadura em todos os meios de cultura disponíveis para fungos e bactérias. Repita, se necessário, a punção por três vezes com intervalo de uma semana. Colha sempre amostra de soro sanguíneo para realizar essas reações imunológicas em paralelo. Verifique se ocorre síntese intratecal de anticorpos para determinado agente.

Nas meningites crônicas, as alterações gerais do LCR são: pressão inicial elevada, pleocitose moderada com presença de células mononucleares e polinucleares e, frequentemente, presença de eosinófilos; hiperproteínoorraquia acompanhada de hipergamaglobulinorraquia, por vezes com reação oligoclonal; hipoglicorraquia, aumento do teor de lactato; aumento do teor da adenosina deaminase. Nas meningites crônicas não infecciosas mais frequentes destacam-se a carcinomatose meníngea e as invasões do sistema nervoso nas leucemias e linfomas. Nestes últimos, a presença de células neoplásicas é o padrão-ouro de diagnóstico. Nos tumores primários do sistema nervoso central a presença de células neoplásicas ocorre em 30% dos casos, e nos tumores metastáticos, de 20 a 60%. Em leucemias e linfomas, ao redor de 70%. Punções repetidas (três) aumentam a sensibilidade para 80%. Além da presença de células neoplásicas, marcadores celulares e humorais pesquisados no LCR também auxiliam o diagnóstico. As meningites crônicas infecciosas mais frequentes em nosso meio são: tuberculose, criptococose, histoplasmose, sífilis e cisticercose. Destaca-se a neurotuberculose (NT).

NEUROTUBERCULOSE

O *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo álcool-ácido-resistente, é o agente etiológico na quase totalidade dos casos de meningoencefalite tuberculosa. Outras micobactérias, como a espécie *M. bovis* e atípicas, também podem ser responsáveis pela afecção. A NT é consequência de infecção primária, sobretudo em crianças, ou da reativação de infecção prévia em adultos.

A disseminação da micobactéria ocorre a partir do complexo pulmonar ganglionar primário por via hematogênica, alcançando as meninges. As alterações anatomopatológicas são encontradas nas cisternas basais com exsudato espesso, gelatinoso, que pode obstruir os forames de Luschka e Magendie, provocando hidrocefalia. A NT apresenta manifestações clínicas agudas, subagudas ou crônicas. Geralmente, o início é insidioso com sintomas inespecíficos: astenia, anorexia e febrícula, acompanhada de sudorese vespertina. Em seguida, o quadro pode se agravar com a presença de febre, cefaleia, vômitos, sinais de irritação meníngea, confusão mental, convulsões e aparecimento de sinais focais, sobretudo comprometimento de nervos cranianos.

Na fase final o paciente apresenta deterioração progressiva do nível de consciência com sinais de descerebração, decorticação, coma e morte. Além da forma de meningoencefalite, a NT pode se apresentar sob a forma de tuberculoma (forma tumoral), abscesso e mal de Pott (forma medular).

A importância do estudo e do reconhecimento das diversas formas de neurotuberculose reside no fato de ter havido aumento da prevalência com o aparecimento da síndrome de imunodeficiência adquirida e o empobrecimento da população nos países subdesenvolvidos. O Brasil apresentou uma queda de 27,6% na taxa de incidência de novos casos de tuberculose, de acordo com dados divulgados recentemente pelo Ministério da Saúde. Foram observados 37,1 casos por 100 mil habitantes em 2008 contra 55,4 registros em 1999. Essa queda, no entanto, não é satisfatória, pois o desejável seria de 4 a 5% ao ano contra 2,7%, como aconteceu. As principais causas desse retardo da queda da incidência da tuberculose são a dificuldade do diagnóstico, por vezes retardado, e a baixa adesão ao tratamento, ainda bastante demorado.

A neurotuberculose pode ser de difícil diagnóstico.

As alterações de neuroimagem mais frequentes em pacientes com meningoencefalite tuberculosa são os espessamentos meníngeos, particularmente na base do crânio. Podem ser evidenciados

facilmente pela TC contrastada ou pela RM, especialmente com o uso do gadolínio.

Também são muito frequentes as hidrocefalias, comunicantes ou não, secundárias à paquimeningite de base ou a granulomas com efeito obstrutivo sobre o fluxo de LCR.

Alguns casos da assim chamada paquimeningite hipertrófica têm sido associados à tuberculose intracraniana ou cervical. No entanto, essa associação deve ser estabelecida com muito cuidado, uma vez que, na maioria dos pacientes, aquela patologia tem etiologia idiopática.

Os achados angiográficos na meningoencefalite tuberculose constituem a tríade clássica: hidrocefalia, estreitamento vascular na base do crânio e estreitamento ou oclusão das pequenas e médias artérias cerebrais.

O exame do LCR continua a ser o padrão-ouro para o diagnóstico da neurotuberculose. O quadro geral do LCR é semelhante ao observado nas meningites crônicas:

- Pressão inicial normal ou discretamente elevada.
- Pleocitose moderada com presença de células linfomononucleadas e polinucleares neutrófilos. Estes podem predominar na neurotuberculose, associada à síndrome de imunodeficiência adquirida.
- Aumento do teor proteico com aumento do teor de globulinas gama.
- Hipoglicorraquia com aumento do teor de lactato.

O diagnóstico de certeza é dado pela presença do *Mycobacterium tuberculosis* pelo método de Ziehl-Neelsen, que, no entanto, apresenta baixa sensibilidade ao redor de 30%. Anticorpos antimicobactérias podem ser pesquisadas pelo método Elisa também com baixa sensibilidade. A enzima ADA está elevada, porém não é específica. Outras afecções, como neuromicoses, meningoencefalite herpética e linfomas, apresentam valores de ADA semelhantes aos encontrados na NT. O ácido tuberculoesteárico pode ser encontrado em 75% dos casos, porém é reação de difícil execução. A reação de polimerização em cadeia (PCR), apesar de apresentar excelente especificidade, tem sensibilidade variável de 45 a 80%. A positividade da cultura em meio de Lowenstein varia de 50 a 80%, podendo, no entanto, levar três meses para o crescimento da micobactéria. Culturas realizadas em três punções repetidas com retirada de maior volume de LCR (25 mL) aumentam a sensibilidade, como também o aparecimento do bacilo da tuberculose na pesquisa pelo método de Ziehl-Neelsen.

O prognóstico, praticamente fechado para os pacientes com neurotuberculose no início do século XX, melhorou significativamente com a introdução da estreptomicina nos anos 1940 e da isoniazida nos anos 1950. Desde então, discute-se muito sobre o esquema mais adequado para o tratamento da meningoencefalite tuberculosa. Distinguem-se fármacos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida e estreptomicina) e de segunda linha (ácido para-aminosalicílico, etionamida, cicloserina e alguns aminoglicosídeos e quinolonas).

O tratamento tem como objetivo eliminar tanto as bactérias intra quanto extracelulares. Para evitar o desenvolvimento de resistência, faz-se uso de mais de um fármaco; com esta mesma finalidade, é de extrema importância a aderência do paciente ao tratamento. Os esquemas terapêuticos são semelhantes para pacientes HIV-positivos ou não. Deve ser realçado que, em pacientes HIV-positivos, a rifampicina interage com os inibidores de protease, com diminuição da atividade dos inibidores de protease e aumento da atividade da rifampicina.

O tratamento deve ser instituído precocemente, mesmo que não haja confirmação diagnóstica. A ocorrência de processo infeccioso do sistema nervoso cerebral com as características clínicas e laboratoriais de tipo subagudo ou crônico, principalmente quando acompanhado de sinais focais, autoriza o clínico à introdução imediata de esquema terapêutico específico. Esse procedimento diminui significativamente tanto a mortalidade quanto a morbidade da meningoencefalite tuberculosa. Atualmente, há descrição de casos muito raros de cepas multirresistentes do bacilo da tuberculose (cepas resistentes à isoniazida e rifampicina).

A NT, em 2010, ainda continua a ser um problema para a Organização Mundial da Saúde, tanto em

países desenvolvidos quanto em desenvolvimento ou subdesenvolvidos.

Para todas as meningites crônicas, o tratamento depende da etiologia e deve sempre ser conduzido caso a caso. Na maioria das vezes, ele é longo e oneroso para os pacientes. A profilaxia é o padrão-ouro para alguns agentes infecciosos que assolam os países menos desenvolvidos, como a neurocisticercose e as doenças infecciosas sexualmente transmissíveis. Nela, e não em fármacos, encontra-se o futuro para a erradicação das meningites crônicas em nosso meio.

REFERÊNCIAS

Coyle PK. CSF analysis for infectious and non infectious disorders. American Academy of Neurology. 54nd Annual Meeting, Syllabus [cd rom]on CD Rom,; 2002.

Coyle PK. Neurologic infections: chronic meningitis. American Academy of Neurology. 52nd Annual Meeting, Syllabus [cd rom]on CD Rom,; 2000.

Coyle, PK. Overview of acute and chronic meningitis. *Neurol Clin.* 1999; 17:691–710.

Davis, LE. Tuberculous meningitis. In: Davis LE, Kennedy PKC, eds. *Infections of the nervous system*. Burlington MA: Butterworth-Heinemann, 2000.

Deisenhammer, F, Egg, R, Giovannoni, G, et al. EFNS guidelines on disease specific CSF investigations. *Eur J Neurol.* 2009; 16:760–770.

Fishman, RCerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992.

Gomes HR. Neurotuberculose. In: DC Moléestias infeccioasas ABN. Neuroinfecção 2009. (São Paulo) [cd rom], 2009; 51-53 (CD Rom).

Machado, LR, Gomes, HR. Processos infecciosos do sistema nervoso. In: Nitrini R, Bacheschi LA, eds. *A neurologia que todo médico deve saber*. Rio de Janeiro: Atheneu; Rio de Janeiro; 2003:205–234.

Machado, LR, Livramento, JA, Spina-França, A. Exame do líquido cefalorraquidiano. In: Mutarelli EG, ed. *Manual de Exames Complementares em Neurologia*. São Paulo: Sarvier; São Paulo; 2006:241–262.

Machado, LR, Livramento, JA, Vvaz, AJ, et al. IgG intrathecal synthesis and specific antibody index in patients with neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002; 60:395–399.

Zunt, JR, Marra, CM. Cerebrospinal fluid testing for the diagnosis of central nervous system infection. *Neurol Clin.* 1999; 17:675–689.

CAPÍTULO 83

AIDS e Sistema Nervoso

Paulo Pereira Christo

Desde seu reconhecimento, no início dos anos 1980, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) se disseminou pelo mundo, tornando-se um dos maiores desafios da saúde pública nas últimas três décadas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, no mundo, aproximadamente 33,4 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus HIV ou apresentam a doença, e que em 2008 ocorreram 2 milhões de mortes e cerca de 2,7 milhões de novos casos. No Brasil, desde a identificação do primeiro paciente com AIDS, em 1982, até junho de 2008, já foram identificados 506 mil casos da doença. Estima-se que aproximadamente 630 mil pessoas vivam atualmente com HIV ou AIDS e, segundo parâmetros da OMS, a prevalência da infecção pelo HIV é de 0,61% entre a população de 15 a 49 anos, sendo 0,42% entre as mulheres e 0,80% entre os homens.

Já nos primeiros casos ficou bem evidente o grave e progressivo comprometimento imunológico dos pacientes infectados pelo HIV, particularmente de sua imunidade celular. Tal fato determinava predisposição a neoplasias e infecções, a maioria de caráter oportunista, e estas em especial sempre trouxeram elevada morbimortalidade para os doentes com AIDS, sendo elementos marcadores da síndrome. Ao lado do sistema linfóide, o sistema nervoso central (SNC) é um importante alvo para o HIV, e o vírus é frequentemente detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido cerebral desde o início da infecção e em toda a sua evolução, independentemente da presença de sintomas neurológicos. O vírus infecta e se replica em macrófagos, micróglia e células multinucleadas da glia, mas está, principalmente, livre e presente no líquido cefalorraquidiano acelular.

O SNC é o segundo local mais comum de manifestações clínicas. Isso pode ser explicado pelo fato de ser o vírus neurotrópico e o SNC um “santuário” para ele, além da pobre penetração das drogas antirretrovirais (ARV) na presença de uma barreira hematoencefálica intacta. As manifestações neurológicas acometem 40 a 70% dos pacientes portadores do HIV no curso da sua infecção, e em estudos de necropsia a frequência de comprometimento pode chegar a mais de 90%. Cerca de 46% dos pacientes internados com AIDS podem apresentar doença neurológica, seja como motivo principal da admissão hospitalar, seja como intercorrência durante a internação.

Recentes avanços no tratamento da infecção pelo HIV aumentaram a expectativa de vida dos pacientes, tornando mais provável que neurologistas encontrem na prática clínica diária pacientes com manifestações neuropsiquiátricas da doença. A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) transformou a evolução da AIDS de uma doença fatal para uma doença crônica. Mesmo antes da HAART, a terapia profilática de doenças oportunistas já reduzira a incidência de complicações e mortes por AIDS. Pacientes infectados pelo HIV em tratamento podem sobreviver por mais de 20 anos e podem morrer em decorrência da infecção pelo HIV, de causas não relacionadas à infecção pelo HIV ou de complicações relacionadas ao seu tratamento.

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS CAUSADAS PELO HIV

O centro para controle de doenças (CDC) nos Estados Unidos propôs critérios de estadiamento da infecção pelo HIV em 1986, e os modificou no ano seguinte para incluir as síndromes neurológicas de demência e mielopatia entre as doenças definidoras de AIDS. Em 1993 ocorreu nova revisão, acrescentando critérios laboratoriais (contagem de linfócitos T CD4+).

EPIDEMIOLOGIA

Por seu caráter pandêmico e sua gravidade, a AIDS representa um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade. No Brasil, do total de casos notificados, cerca de 80% estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul. Nesses estados, atualmente, observa-se um lento processo de estabilização desde 1998. Em nosso País a AIDS tem se configurado como epidemia concentrada. No início da década de 1980, a epidemia atingia principalmente os usuários de drogas injetáveis, homossexuais e outros homens que fazem sexo com homens, assim como os indivíduos que receberam transfusão de sangue e hemoderivados. Já nos últimos anos da década de 1980 e início dos anos 1990, a epidemia assumiu outro perfil. A transmissão heterossexual passou a ser a principal via de transmissão do HIV, que vem apresentando maior tendência de crescimento em anos recentes, acompanhada de uma expressiva participação das mulheres na dinâmica da epidemia. Os últimos anos são marcados também pelo processo de interiorização e pauperização da epidemia. Passou dos estratos sociais de maior escolaridade para os menos escolarizados.

O País acumulou cerca de 205 mil mortes por AIDS até junho de 2007. Até meados da década de 1990, os coeficientes de mortalidade eram crescentes. Hoje, o índice se mantém estável com cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento antirretroviral, a mortalidade caiu e a sobrevida aumentou. Dentre os principais fatores de vulnerabilidade ao HIV estão a falta de conhecimento sobre as formas de transmissão e proteção, o uso inconsistente ou a falta de uso de preservativos e a multiplicidade de parceiros sexuais. O uso de preservativos é considerado a medida mais eficiente para impedir a transmissão do HIV pela via sexual.

ETIOLOGIA

O HIV é um vírus RNA com envoltório, da família dos lentivírus, cujas características são tropismo celular, latência prolongada e infecção persistente. Ele contém uma polimerase de DNA dependente de RNA (transcriptase reversa), que produz um provírus capaz de se integrar ao DNA das células do hospedeiro. Na célula-alvo ele existe tanto em estado livre como no integrado. A infecção humana pelo HIV é considerada uma infecção cruzada entre espécies, tendo se originado de macacos infectados pelo vírus da imunodeficiência símio (SIV).

Existem duas espécies de vírus: o HIV-1 e o HIV-2, sendo o HIV-1 o mais prevalente e encontrado em todo o mundo. O HIV-2 é mais encontrado na África ocidental e na Europa em imigrantes africanos e seus parceiros. Há três grupos filogenéticos de HIV-1 (M, N e O) e cada um deles compreende várias cepas de vírus, sendo o M o responsável pela epidemia global.

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV E DO ACOMETIMENTO DO SNC

O HIV infecta linfócitos T CD4+ por meio da fixação ao receptor CD4 da superfície celular, causando morte celular. No homem, o receptor CD4 expressa em vários subtipos celulares, como neurônios e células gliais, mas não há evidências de sua replicação em outras células além dos linfócitos,

macrófagos, monócitos e seus derivados. Em 1996 foi identificado um correceptor (receptor de quimiocinas) necessário para a entrada do vírus nas células. Assim, na infecção aguda pelo HIV predomina uma cepa de vírus com tropismo por macrófago que usa o receptor de quimiocina CCR5 (vírus R5), e na infecção crônica predominam as cepas com tropismo por células T que usam o receptor CXCR4 (vírus X4). Na infecção aguda ocorre viremia, elevada replicação viral, facilidade de isolamento do vírus em linfócitos e níveis séricos elevados de um antígeno do cerne viral (p24). A carga viral pode chegar até 1 milhão de moléculas de RNA por mililitro. Linfócitos citotóxicos e fatores solúveis de linfócitos CD8 são eficazes na redução da carga viral em um ponto de ajuste que difere de indivíduo para indivíduo. Esse ponto de ajuste da carga viral depois da infecção aguda correlaciona-se com a razão de progressão para infecção sintomática ou AIDS. A latência clínica depois da infecção aguda e da soroconversão pode durar vários anos antes da queda dos linfócitos T CD4 a níveis abaixo de 200 céls./mm³ e o aparecimento de doenças oportunistas.

A destruição celular do tecido linfóide é mediada por efeitos citopáticos diretos do vírus, autoimunidade e outros mecanismos. O sistema linfóide acaba por ser sobrepulado pela carga viral, que aumenta com o avanço da doença e culmina no desenvolvimento da AIDS. Vários fatores podem acelerar a replicação viral e o aparecimento de sintomas, como a variabilidade biológica do HIV e o aparecimento de cepas mais virulentas.

O HIV penetra no SNC por ocasião da infecção primária e pode não provocar nenhuma doença evidente, mas pode também causar síndromes agudas autolimitadas, ou mesmo resultar em transtornos crônicos. O vírus pode ser isolado no LCR ou tecidos neurais (cérebro, medula espinhal e nervos periféricos), e os mecanismos possíveis de invasão do SNC incluem o transporte intracelular através da barreira hematoencefálica (BHE) em macrófagos infectados, como vírus livres, após replicação no plexo coroide ou no epitélio vascular. No cérebro, a infecção virótica é detectada somente em células microgliais ou em macrófagos e não é encontrada em neurônios ou em células gliais ainda que essas células tenham receptores de CD4 e de quimiocinas. Apesar de o vírus ser designado como neurotrópico devido à elevada frequência de manifestações neurológicas durante a infecção pelo HIV, ele não infecta diretamente os neurônios, levando-se a crer que o mecanismo de lesão neurológica seja indireto. Foi verificada discordância da carga viral entre os compartimentos LCR e o plasma em vários estudos levando ao conceito de compartimentalização do vírus no SNC, o que pode explicar a ocorrência de síndromes neurológicas quando a replicação virótica periférica parece bem controlada.

CURSO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HIV

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: infecção aguda, fase assintomática (latência clínica), fase sintomática inicial ou precoce e AIDS.

Infecção aguda

A infecção aguda, também chamada de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária, ocorre em cerca de 50 a 90% dos pacientes. Seu diagnóstico é pouco realizado, devido ao baixo índice de suspeição, sendo, em sua maioria, realizado retrospectivamente. O tempo entre a exposição e os sintomas é de cinco a 30 dias. O histórico natural da infecção aguda caracteriza-se tanto por viremia elevada como por resposta imune intensa. Durante o pico de viremia, ocorre diminuição rápida dos linfócitos T CD4+, que, posteriormente, aumentam, geralmente sem retornar aos níveis prévios à infecção. Observa-se, também, aumento do número absoluto de linfócitos T CD8+ circulantes, com a inversão da relação CD4+/CD8+, que se torna menor que 1. Esse aumento de células T CD8+ reflete,

provavelmente, uma resposta T citotóxica potente, que é detectada antes do aparecimento de anticorpos neutralizantes. Existem evidências de que a imunidade celular desempenha papel fundamental no controle da viremia na infecção primária.

Os sintomas aparecem durante o pico da viremia e da atividade imunológica. As manifestações clínicas podem variar desde quadro gripal até uma síndrome que se assemelha à mononucleose. Sintomas de infecção viral são comuns, tais como: febre, adenopatia, faringite, mialgia, artralgia, *rash* cutâneo maculopapular eritematoso, ulcerações mucocutâneas envolvendo mucosa oral, esôfago e genitália, hiporexia, adinamia, cefaleia, fotofobia, hepatoesplenomegalia, perda de peso, náuseas e vômitos. Além disso, os pacientes podem apresentar candidíase oral, neuropatia periférica, meningoencefalite asséptica e síndrome de Guillain-Barré. Os achados laboratoriais inespecíficos são transitórios e incluem linfopenia seguida de linfocitose, presença de linfócitos atípicos, plaquetopenia e elevação sérica das enzimas hepáticas. Os sintomas duram, em média, 14 dias, sendo o quadro clínico autolimitado. A ocorrência da síndrome de infecção retroviral aguda clinicamente importante ou a persistência dos sintomas por mais de 14 dias parecem estar relacionadas a uma evolução mais rápida para AIDS. Após a resolução da fase aguda, ocorre a estabilização da viremia em níveis variáveis (*set points*), definidos pela velocidade da replicação e clareamento viral. O *set point* é fator prognóstico de evolução da doença. A queda da contagem de linfócitos T CD4+, de 30 a 90 células por ano, está diretamente relacionada à velocidade da replicação viral e à progressão para a AIDS.

Fase assintomática (latência clínica)

Na infecção precoce pelo HIV, também conhecida como fase assintomática, os sintomas clínicos são mínimos ou inexistentes. Alguns pacientes podem apresentar linfadenopatia generalizada persistente, flutuante e indolor. Portanto, a abordagem clínica nestes indivíduos, no início de seu seguimento, baseia-se em um histórico clínico prévio, investigando condições de base como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças hepáticas, renais, pulmonares, intestinais, doenças sexualmente transmissíveis, tuberculose e outras doenças endêmicas, doenças psiquiátricas, uso prévio ou atual de medicamentos. Histórico familiar, hábitos de vida, bem como uma avaliação do perfil emocional e psicossocial do paciente, seu nível de entendimento e orientação sobre a doença são extremamente importantes.

Fase sintomática inicial ou precoce

Nesta fase, o portador da infecção pelo HIV pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos e de intensidade variável, além de processos oportunistas de menor gravidade, principalmente em pele e mucosas. Sinais e sintomas inespecíficos mais comuns são sudorese noturna, fadiga, emagrecimento e trombocitopenia. Processos oportunistas mais comuns na fase sintomática inicial são candidíase oral e vaginal, leucoplasia pilosa oral, gengivite, úlceras aftosas, diarreia, sinusopatias, herpes simples recorrente e herpes-zóster.

AIDS

É a fase do espectro da infecção pelo HIV em que se instalam as doenças oportunistas, que são as doenças que se desenvolvem em decorrência de uma alteração imunitária do hospedeiro. Estas são geralmente de origem infecciosa, porém várias neoplasias também podem ser consideradas oportunistas. Infecções oportunistas podem ser causadas por microrganismos que, usualmente, não são considerados patogênicos. Entretanto, microrganismos normalmente patogênicos também podem,

eventualmente, ser causadores de infecções oportunistas. Nesta situação, as infecções necessariamente assumem um caráter de maior gravidade ou agressividade para serem consideradas oportunistas. As doenças oportunistas associadas à AIDS são diversas, podendo ser causadas por vírus, bactérias, protozoários, fungos e certas neoplasias. Em pessoas com AIDS essas infecções muitas vezes são graves e às vezes fatais, pois o sistema imunológico do indivíduo está danificado pelo HIV. Nas crianças com AIDS, as infecções oportunistas surgem como formas severas das infecções bacterianas comuns nessa faixa etária, tais como conjuntivite, infecções de ouvido e amigdalite.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NO CURSO DA INFECÇÃO PELO HIV

A natureza das alterações neurológicas é muito variada e qualquer parte do neuroeixo pode ser acometida. O determinante mais importante da susceptibilidade é o grau de imunossupressão. O diagnóstico diferencial é amplo e envolve etiologias infecciosas, neoplásicas, cerebrovasculares, tóxico-metabólicas, nutricionais, autoimunes e relacionadas ao próprio vírus como neuropatias, mielopatias e alterações cognitivas. Também podem ocorrer associações de etiologias no mesmo paciente, o que é uma particularidade do imunodeprimido. Doenças neurológicas são a primeira manifestação da AIDS em 7 a 20% dos pacientes, podendo ser a doença definidora da AIDS.

As síndromes clínicas relacionadas ao HIV podem ocorrer nas fases iniciais da infecção, por ocasião da soroconversão e/ou primoinfecção, sendo estas indistinguíveis de outras infecções virais. Geralmente a evolução é autolimitada e os pacientes apresentam recuperação total. O achado de pleocitose no LCR ajuda a diferenciar as síndromes pelo HIV dos transtornos pós-infecciosos. Os testes de anticorpos contra o HIV (ELISA) podem ser negativos, uma vez que essas síndromes podem preceder ou acompanhar a soroconversão. Nesses casos o ideal é repetir o teste em algumas semanas ou realizar a carga viral plasmática ou pesquisar o antígeno p24 do HIV. Quanto ao tratamento, pode ser administrada terapia antirretroviral para diminuir a carga viral que geralmente está aumentada na infecção aguda. Nos casos de síndrome de Guillain-Barré deve ser empregado plasmaferese ou imunoglobulina, e nas polimiosites o uso de corticosteroides. Na infecção crônica podem ocorrer diversas síndromes neurológicas primárias relacionadas ao HIV (Tabela 83.1). As mais prevalentes são os distúrbios cognitivos, a neuropatia distal periférica e a mielopatia vacuolar.

Tabela 83.1

Manifestações neurológicas primariamente ligadas ao HIV

Manifestações neurológicas precoces (níveis de linfócitos T CD4 >500 céls./mm³)

- Meningite asséptica aguda
- Encefalopatia aguda
- Leucoencefalite
- Crises epilépticas, generalizadas ou parciais
- Mielite transversa
- Polineuropatia inflamatória desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré)
- Neuropatia craniana (p. ex., paralisia de Bell)
- Polimiosite
- Mioglobulinúria

Manifestações neurológicas da imunodeficiência moderada (CD4 > 200 e < 500 céls./mm³)

- Transtorno cognitivo

Polineuropatia sensitiva distal
Mielopatia
Miopatia
Manifestações neurológicas tardias (CD4 < 200): infecção crônica
Pleocitose meníngea persistente ou recorrente, com ou sem sintomas meníngeos
Síndromes orgânicas cerebrais
Demência pelo HIV
Transtorno cognitivo leve
Transtorno psiquiátrico orgânico
Síndromes vasculares cerebrais
Epilepsia
Degeneração de múltiplos sistemas
Mielopatia progressiva crônica
Doenças do neurônio motor
Neuropatias cranianas (paralisia de Bell, perda auditiva, paralisia do nervo frênico)
Neuropatias periféricas (mononeuropatia do cutâneo lateral da coxa, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, polineuropatia sensitiva simétrica distal, mononeurite múltipla)
Neuropatia autonômica
Miopatia

Demência causada pelo HIV

A demência associada à AIDS é um efeito do próprio vírus em conjunto com a resposta do organismo infectado. Pacientes com doença avançada apresentam déficits em vários domínios cognitivos, enquanto pacientes com infecção pelo HIV, mas assintomáticos, podem ter déficits sutis e limitados a poucos domínios cognitivos. Geralmente os pacientes HIV assintomáticos apresentam um dos dois padrões: depressão, lentidão psicomotora e diminuição da memória verbal ou diminuição do funcionamento cognitivo verbal e não verbal na ausência de distúrbios do humor.

A demência geralmente aparece nos estágios avançados da infecção, mas pode ser manifestação inicial da AIDS em 5% dos casos. A incidência anual, antes da HAART, era de 7 a 14% após o diagnóstico de AIDS, sendo o risco cumulativo de desenvolver demência durante a vida de 5-20%. Demência-HIV contribui para morbidade da infecção e é um fator de risco para mortalidade. Antes do uso da HAART, acima de 15% dos indivíduos com AIDS tinham demência, e uma porcentagem ainda maior apresentava distúrbio cognitivo-motor menor. Infecção avançada é um fator de risco para o desenvolvimento de demência tanto na era pré quanto na pós-HAART.

Houve um declínio nos relatos da incidência de demência com a HAART e consequente reconstituição imune nos países desenvolvidos, mas deve-se ter cautela na interpretação desses dados que subestimam o impacto atual desta doença. Há simultaneamente relatos de aumento da prevalência e um aumento da incidência de déficit cognitivo menor comparado à demência. Aliado a isso, houve um aumento da proporção de indivíduos diagnosticados com imunidade melhor (contagem de linfócitos T CD4 maior que 200 céls./mm³) e também um aumento da incidência da demência como doença definidora de AIDS. Encefalopatia pelo HIV continua presente em cerca 25% dos pacientes que são submetidos à autópsia. Esta taxa parece não ter sido alterada pela HAART.

A HAART prolonga a vida e restaura a resposta imune para patógenos não HIV, mas não previne a

patologia direta relacionada ao HIV no cérebro. Ocorreu diminuição da incidência de doenças neurológicas, tanto as secundárias (oportunistas), quanto as primárias (demência-HIV). No entanto, a demência associada ao HIV continua a ser a causa mais comum de demência em jovens com idade inferior a 40 anos. Apesar de sua incidência estar diminuindo, sua prevalência vem aumentando devido à maior sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV.

A diminuição da morbidade e mortalidade com a HAART leva a um aumento do número de pessoas vivendo com AIDS, podendo estas pessoas representar um grupo “neurologicamente vulnerável” para doença neurológica, com o SNC servindo como um santuário para replicação do HIV parcialmente suprimido. A sobrevida média entre o diagnóstico da demência-HIV e o óbito na era pré-HAART era de seis meses, e na era pós-HAART de 44 meses. A média de linfócitos T CD4+ por ocasião do diagnóstico era 50 a 100 céls./mm³ e agora é 160 céls./mm³.

Os termos complexo demência-AIDS, demência-HIV, encefalopatia HIV e complexo demência associado-HIV ou AIDS são sinônimos. Grau menor de transtorno cognitivo, motor e funcional, insuficiente para o diagnóstico de demência, é chamado transtorno cognitivo-motor menor associado-HIV e nem sempre esses pacientes evoluem para franca demência. O termo complexo demência associada ao HIV refere-se a uma constelação de sintomas e sinais cognitivos, motores e comportamentais, e é classificada como uma demência subcortical conforme estudos de neuroimagem e anatomopatológicos. Sua característica essencial é o comprometimento cognitivo que pode ser acompanhado de disfunção motora e/ou comportamental.

O início da demência-HIV é insidioso, e em seus estágios iniciais o paciente pode queixar de dificuldade de concentração, apatia e lentidão mental, sintomas que podem ser confundidos com depressão. Nos estágios mais tardios a síndrome progride, aparecendo alterações mais específicas de perda de memória, dificuldade de leitura e alterações da personalidade associadas à lentidão motora. O desenvolvimento da demência ocorre tipicamente em semanas e meses; a ocorrência de sintomatologia aguda aponta para outra etiologia. Alguns pacientes podem mostrar estabilidade do quadro por vários meses ou anos com progressão muito lenta. O quadro pode permanecer estático ou flutuar. Pode melhorar com a HAART e piorar na presença de graves distúrbios metabólicos.

O exame do paciente pode revelar bradipsiquismo, alterações da motilidade ocular, diminuição da expressão facial, hipofonia, dano na coordenação e equilíbrio, tremor e sinais de liberação frontal. Os estágios finais são caracterizados por quase mutismo, atualmente minimizados pelo uso da HAART. Sintomas psiquiátricos como agitação, mania, alucinações e paranoia podem também ocorrer nos estágios tardios. Sinais como rigidez de nuca e déficits focais, como hemiparesia e afasia, não são comuns na demência pelo HIV, bem como a presença de crises epiléticas focais e generalizadas, o que deve alertar para outros diagnósticos. A mielopatia vacuolar e a neuropatia periférica coexistem em 25% dos pacientes com demência pelo HIV. A coinfeção por hepatite C, comum em usuários de drogas intravenosas pode contribuir para o transtorno cognitivo, mas parece não ter impacto sobre a evolução da doença pelo HIV ou sobre a resposta a terapia antirretroviral.

Os critérios diagnósticos baseiam-se em um déficit adquirido combinado de habilidades cognitivas incluindo funções motoras (como bradicinesia, alteração da marcha e hipertonia), comportamentais (como apatia, irritabilidade e labilidade emocional) e cognitivas (como atenção, concentração, memória, processamento de informação e linguagem). A característica essencial da demência é a perda das funções intelectuais em gravidade suficiente para interferir no funcionamento social e ocupacional. Nos estágios menos avançados é necessário detalhar a avaliação neuropsicológica para determinar o grau e a natureza do transtorno cognitivo e identificar morbidades tais como depressão e ansiedade.

O diagnóstico é baseado no histórico clínico, exame neurológico e neurocognitivo, além de exclusão de outras causas através de métodos de imagem e LCR. A ressonância nuclear magnética (RNM) de

encéfalo é superior à tomografia computadorizada de crânio (TCC), e pode demonstrar lesões hiperintensas e relativamente simétricas na substância branca. Também pode ocorrer hipotrofia cortical e hidrocefalia, mas nenhum desses sinais é específico de demência pelo HIV ([Figura 83.1](#)), e a doença pode estar presente mesmo com um exame normal. Pacientes com transtorno cognitivo-motor menor associado ao HIV-1 tem geralmente exames de imagens normais.



FIGURA 83.1 TC cranioencefálica em paciente com demência-HIV, evidenciando alargamento dos sulcos corticais, dilatação ventricular e hipodensidade periventricular.

O LCR é geralmente normal ou apresenta pleocitose discreta, elevação de proteínas e bandas oligoclonais. O conteúdo de gamaglobulina do LCR está aumentada devido à síntese intratecal de anticorpos contra antígenos do HIV. A carga viral tanto plasmática quanto do LCR correlaciona-se com a ocorrência de demência, mas pode ser discordante em alguns pacientes. Pode haver também discordância fenotípica entre LCR e plasma causando por vezes padrões diferentes de resistências aos antirretrovirais. Marcadores no LCR de ativação imune como o antígeno p24, beta-microglobulina, fator de necrose tumoral, dentre outros, podem correlacionar com a gravidade da demência, mas não é específico da demência ou prediz a mesma. Não há nenhum consenso de que os níveis do RNA do HIV no LCR possam ser usados como fator de predição de demência em um indivíduo, mas podem

ser úteis em pacientes sintomáticos. Determinação do genótipo do vírus e teste de resistência a drogas no plasma e LCR podem ser necessários, e uma terapia com drogas que tenham boa penetração no SNC pode beneficiar pacientes sintomáticos com carga viral no LCR não controlada e maior que a do plasma (escape).

Com a HAART houve alterações no histórico natural e no curso dos sintomas neurocognitivos, como o aumento dos níveis médios de linfócitos T CD4+ nos pacientes com demência, aumento da sobrevida e aparecimento de formas mais leves. Portanto, é importante reconhecer precocemente transtornos sutis, já que, em alguns casos, podem significativamente melhorar a chance de reversão da demência com HAART, melhorar a qualidade de vida com tratamentos adicionais e mesmo possibilitar a monitorização da aderência do paciente à medicação, além de melhorar a orientação para familiares sobre suas alterações comportamentais e cognitivas. Os pacientes com sobrevida maior e idade avançada também apresentam risco para doenças vasculares e doença de Alzheimer.

Testes neuropsicológicos são sensíveis para detectar distúrbios cognitivos na infecção pelo HIV-1 e devem incluir os seguintes domínios: 1) atenção/concentração; 2) rapidez do processamento da informação; 3) função executiva; 4) raciocínio/abstração; memória/aprendizado; 5) habilidade visuoespacial; e 6) funcionamento motor. Na análise desses testes devem ser considerados possíveis fatores de confusão ou associados que podem alterá-los, como uso de álcool, drogas ilícitas e certas drogas terapêuticas, antecedentes de doenças neurológicas (p. ex., trauma craniano) ou psiquiátricas (p. ex., depressão maior ou distúrbios de aprendizagem). Os testes neuropsicológicos são bastante úteis, mas sozinhos não são capazes de determinar a presença do complexo demência associado ao HIV-1 ou transtorno cognitivo/motor menor. Testes rápidos de avaliação cognitiva, como o minixame do estado mental, que é útil para demências “corticais” como na demência de Alzheimer, não mostrou ser útil para demências “subcorticais” como a associada ao HIV.

Em 1995, Power e colaboradores descreveram um teste específico para triagem de dano cognitivo em pacientes com AIDS, porém testado em pacientes americanos e com nível social, cultural e econômico diferente da população brasileira. Sackor e colaboradores (2005) descreveram uma escala (International HIV Dementia Scale), que foi validada para triagem em uma população com baixa escolaridade (África-Uganda), mas essa escala apresentava escores entre dementes e não dementes muito próximos, e foi aplicada em uma amostra pequena de pacientes. O escore menor que 10 pontos mostrou uma sensibilidade de 80% e especificidade de 55% para indivíduos com demência pelo HIV. Nenhuma dessas escalas foi validada para o Brasil e não sabemos sua real sensibilidade e especificidade.

Recentemente foi revista a nosologia dos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV ([Antinori et al., 2007](#)). Estes critérios modificados são baseados nos critérios da Academia Americana de Neurologia (1991) e em pesquisas e observações feitas por publicações após a introdução da HAART. São reconhecidas três condições: transtorno neurocognitivo assintomático, transtorno neurocognitivo leve associado ao HIV e demência associada ao HIV. A mais importante alteração foi a introdução da categoria transtorno neurocognitivo assintomático baseado na observação que alguns indivíduos tem demonstráveis alterações cognitivas nos testes neuropsicológicos sem qualquer anormalidade no funcionamento da vida diária. O critério da AAN não reconhece este subgrupo que pode chegar a 15% dos pacientes infectados pelo HIV. Outro fato interessante observado após a HAART é que cerca de 20% dos pacientes podem ter alterações neurocognitivas bidirecionais, ou seja, pode flutuar de normais para anormais, nos seus diferentes níveis de gravidade, e vice-versa.

As opções terapêuticas seriam diminuir o efeito do vírus no SNC através de melhor controle da carga viral e o desenvolvimento de agentes neuroprotetores para proteger o cérebro das toxinas virais produzidas pelo HIV. Apesar dos ARV nem sempre atravessarem a BHE, seu uso levou a uma diminuição da incidência de demência. Por outro lado, os neuroprotetores não se mostraram úteis nos

ensaios clínicos realizados, ainda que vários já tenham sido testados, como a pentoxifilina, nimodipina, peptídio T, memantina, lexipafant e selegilina.

MIELOPATIA ASSOCIADA AO HIV

A mielopatia progressiva crônica é uma doença definidora da AIDS e caracteriza-se por paraparesia espástica e ataxia progressiva com distúrbios de esfíncteres. Pode levar meses ou anos até haver necessidade de cadeira de rodas. Geralmente está associada à encefalopatia pelo HIV e a fases avançadas da doença, mas pode ocorrer sem a presença do transtorno cognitivo. A mielopatia subclínica pode ser detectada em exame neurológico de pacientes sem queixas ou com queixas tênues, e os achados podem ser semelhante aos da degeneração combinada subaguda secundária a deficiência de vitamina B₁₂. Achados de necrópsia mostram alterações vacuolares com edema intramielínico ou desmielinização, que é mais grave nas colunas laterais e posteriores da medula cervical e torácica. Devido a esses achados, também é chamada de mielopatia vacuolar. A RNM ajuda na exclusão de causas compressivas e pode mostrar lesões de mielite captantes de gadolínio. O LCR é inespecífico, mas ajuda no diagnóstico diferencial com neurosífilis, mielopatia pelo CMV, mielite pelo VZV e HSV e infiltração de raízes espinhais, meninges e medular por linfoma sistêmico. Não há tratamento específico até o momento.

NEUROPATIA PERIFÉRICA

O espectro do envolvimento periférico da infecção pelo HIV inclui a polineuropatia sensitiva e simétrica distal (PSD), neuropatia tóxica secundária aos ARV, síndrome linfocítica infiltrativa difusa, polineuropatia desmielinizante inflamatória, mononeuropatia multifocal e polirradiculopatia lombar progressiva ([Tabela 83.2](#)).

Tabela 83.2**Tipos de neuropatia no curso da infecção pelo HIV**

Tipo	Infecção pelo HIV	Características clínicas	Achados
Polineuropatias primariamente associadas ao HIV			
Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (SGB)	Soroconversão, assintomática, nenhuma ou início da imunossupressão	Fraqueza simétrica > perda sensitiva, arreflexia	ENMG com características desmielinizantes, LCR-pleocitose moderada (<50) e proteínas elevadas
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP)	Assintomática, início da imunossupressão, raramente AIDS	Fraqueza proximal e distal > perda sensitiva, progressiva, arreflexia	ENMG com características de desmielinização. LCR-pleocitose moderada (<50) e proteínas elevadas
Neuropatia vasculítica	Assintomática, início da imunossupressão, raramente AIDS	Mais frequentemente assimétrica, perda da função de nervos únicos e isolados, raramente distúrbio motor e sensitivo simétrico distal	FAN positivo, crioglobulinemia, coinfeção hepatite C, vasculite em biópsia de nervo, mas também em músculo e outro órgãos.
Síndrome leucocitose infiltrativa difusa	Moderada imunossupressão	Frequentemente fraqueza e perda sensitiva assimétrica, raramente distúrbio simétrico e distal	Relembra síndrome de Sjögren; CD8 >1.200/mm ³
Polineuropatia sensitiva simétrica distal	AIDS ou imunossupressão avançada	Perda sensitiva simétrica distal, parestesias e dor nos pés, queimação distal, hipo/arreflexia aquileia	ENMG mostra comprometimento predominantemente axonal de nervos sensitivos dos MMII
Polineuropatias secundárias			
Neuropatia tóxica relacionada à medicação	Início ou imunossupressão avançada	Perda sensitiva distal simétrica, parestesias e dor das pernas e pés	Uso de DDI, ddC, d4T, vincristina, dapsona
Síndrome da fraqueza neuromuscular aguda	Início ou imunossupressão avançada	Tetraparesia progressiva aguda	Acidose láctica durante o tratamento com NRTI, ENMG/ biópsia mostra dano axonal e miopatia adicional
Mononeuropatia múltipla no curso da infecção pelo CMV ou linfoma não Hodgkin	AIDS	Perda aguda da função de nervos únicos, paralisia facial, dores localizadas, assimétrica	Infecção CMV em outros órgãos, detecção de DNA plasma e LCR, linfoma não Hodgkin
Polirradiculopatia secundária CMV, tuberculose ou linfoma meníngeo	AIDS	Paraparesia flácida, perda sensitiva, distúrbio esfíncteres, parestesias	Infecção por CMV ou BAAR em outros sítios, detecção CMV, micobactéria ou células oncolíticas LCR

A polineuropatia sensitiva distal (PSD) é a forma mais frequente de neuropatia no curso da infecção pelo HIV. Pode ser detectada pelo exame clínico em cerca de 30% dos pacientes infectados. A sua incidência e prevalência na população HIV-positiva é variável nos diferentes estudos, que também não distinguem a PSD associada ao HIV da PSD associada ao uso de ARV. Na era pré-HAART estudos mostravam incidências tão altas como 89%. A maioria dos estudos prospectivos após a HAART estima uma incidência de 30% para a neuropatia e uma prevalência de 53%, mas evidências histológicas indicam que a neuropatia esteja presente em quase 100% dos casos de pacientes com AIDS submetidos à autópsia. Parece ter havido um declínio da prevalência da neuropatia associada ao HIV (42,5% no período de 1995-1996 para 34,4% no período de 1997-1998), e um aumento da prevalência da neuropatia induzida por drogas (31% comparado com 20% em 1995-1996). No entanto, nos últimos anos as drogas causadoras de neuropatia têm sido menos usadas nos esquemas de ARV dos pacientes com AIDS.

A apresentação clínica da PSD é caracterizada por pés dolorosos; a maioria dos pacientes queixa de hiperpatia e desconforto localizado nos pés. Disestesias, alodinia, dor em queimação, sensação de agulhadas, dormências e fircadas e formigamentos são os sintomas principais. Os sintomas iniciam nos pés, principalmente nas plantas, e progridem para as pernas. Em casos mais graves os sintomas chegam aos joelhos e mãos assumindo o padrão clássico de “luvas e meias”. Os sintomas são geralmente bilaterais, mas o paciente pode ser assintomático no início do acometimento neuronal. Neuropatia subclínica é comum em pacientes HIV-positivos, e sinais clínicos de PSD podem ser frequentemente achados em pacientes assintomáticos. Fraqueza muscular é geralmente leve ou ausente. O exame neurológico revela diminuição ou ausência do reflexo aquileu em 96 a 100% dos casos. Sensação dolorosa e de temperatura estão alteradas na porção distal dos pés em 85% dos

casos.

Em muitos casos a toxicidade pelo ARV pode tornar evidente uma PSD associada ao HIV assintomática, ou pode agir sinergicamente com o efeito patogênico do próprio HIV. Antes da introdução da HAART, os fatores predisponentes mais comuns para seu desenvolvimento eram idade alta, carga viral plasmática e baixa contagem de CD4. Atualmente na era HAART, a correlação de PSD com a maioria desses fatores de risco é menos clara. Outros fatores de risco descritos na era pós-HAART são deficiência nutricional, coexistência de diabetes melito, uso de drogas neurotóxicas e exposição ao álcool.

PSD secundária ao uso de ARV não pode ser diferenciada clinicamente da secundária ao HIV, e o diagnóstico é feito evolutivamente com ajuda temporal do início dos sintomas e do uso dos ARV, bem como a melhora clínica após a sua retirada. Não há diferenças da gravidade, achados clínicos, eletrofisiológicos e características morfológicas entre pacientes tratados com ARV e não tratados.

A patogênese da PSD não é bem conhecida e provavelmente é multifatorial. Embora o HIV tenha um papel importante, a presença do vírus no nervo periférico ou gânglio da raiz dorsal é limitado a poucos casos descritos. O HIV não infecta o axônio ou células de Schwann; a toxicidade pode ser devida a efeitos mediados por citocinas. PSD ocorre nos estágios avançados da infecção pelo HIV e admite-se que a progressão da doença cause uma desregulação dos macrófagos e superprodução de citocinas e quimiocinas inflamatórias, o que leva à neuropatia. A alteração patológica final é a degeneração axonal afetando predominantemente fibras não mielinizadas. Perda axonal em fibras mielinizadas é menos comum, e remielinização também pode ser vista. O mecanismo ainda permanece incerto para indivíduos não expostos a medicações tóxicas. Raramente deficiência de B₁₂ tem sido implicada. Um significativo papel pode ser devido à exposição aos inibidores nucleosídios da transcriptase reversa (INTR) ou outras drogas menos comumente usadas durante a infecção pelo HIV como isoniazida, etambutol e dapsona. Pacientes recebendo ARV podem apresentar interferências na síntese DNA e consequentes anormalidades mitocondriais.

A neuropatia tóxica secundária ao uso ARV relembra a PSD e é frequentemente percebida durante a terapia AVR. Com a HAART a incidência de neuropatia aumentou largamente com o uso de didanosina, zalcitabina e estavudina. O efeito tóxico é dose-dependente, e estima-se que ocorra em 15 a 30% dos pacientes que recebem esses fármacos. Há relatos recentes de aumento do risco de PSD em pacientes tratados com os inibidores de protease (IP) indinavir, saquinavir e ritonavir. Isso pode ocorrer devido à toxicidade resultante da inibição da polimerase do DNA mitocondrial e também ao fato destes IP terem uma mais eficiente penetração no compartimento neural.

O diagnóstico da neuropatia é primariamente clínico. Avaliação laboratorial deve ser feita para exclusão de outras causas como deficiência de B₁₂, diabetes melito, uremia, insuficiência hepática, distúrbios da tireoide, sífilis e etilismo. Embora altos níveis de lactato e diminuição dos níveis de acetil-L-carnitina tenham sido demonstrados em alguns estudos de PSD secundária ao uso ARV, esses achados não são consistentes e não podem ser usados na prática clínica. Estudos de eletroneuromiografia não são rotineiramente pedidos para o seu diagnóstico, mas quando realizados mostram uma polineuropatia predominantemente sensitiva e axonal.

Recentemente, uma síndrome de fraqueza neuromuscular aguda, frequentemente associada à acidose láctica, foi descrita em associação a análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa diversas, incluindo a zidovudina (AZT), estavudina (d4T), didanosina (ddI) e lamivudina (3TC), isoladamente ou em combinação. Os primeiros casos foram notificados à Food and Drug Administration (FDA-EUA) em meados de 2001. Embora a fisiopatologia desta síndrome potencialmente fatal ainda não seja compreendida, a presença de acidose láctica sugere uma toxicidade mitocondrial, ou “mitocondriopatia”, possivelmente causada pela inibição da síntese do DNA

mitocondrial de análogos de nucleosídeos. Curiosamente, o uso de cofatores contra a acidose láctica, tais como tiamina, riboflavina, vitamina C, L-carnitina e outros antioxidantes tem sido associado a menor mortalidade entre os 60 pacientes descritos a partir de 2002. Qualquer paciente em terapia antirretroviral que apresente a “síndrome de Guillain-Barré-like” e fraqueza neuromuscular ascendente deve ser testado para acidose láctica e avaliado com eletromiografia e estudos de condução nervosa.

MIOPATIAS

Miopatia ocorre em 1 a 2% dos pacientes portadores do HIV e pode aparecer em qualquer estágio da infecção. Podem ser associadas primariamente ao HIV como a polimiosite, miopatia nemalínica, miopatia vacuolar ou miosite por corpos de inclusão, ou secundariamente, como em pacientes tratados com AZT, miopatia vasculítica, infiltração linfomatosa do músculo, miosite infecciosa e rabdomiólise tóxica relacionada à medicação. A miopatia secundária atribuível à toxicidade do músculo pelo AZT surgiu na segunda metade da década de 1980 com o uso difundido da droga. Em um estudo com 86 pacientes que recebem terapia com AZT por mais de 6 meses, 16% tinham persistente elevação dos níveis séricos de creatinaquinase, e 6% tinham miopatia sintomática. Atualmente, os relatos de miopatia por uso de AZT diminuíram devido ao uso de doses mais baixas que as anteriormente preconizadas.

INFECÇÕES OPORTUNISTAS

As infecções oportunistas relacionadas à AIDS raramente ocorrem com níveis de linfócitos T CD4+ maiores que 200 céls./mm³. Podem ocorrer em associação, e a profilaxia medicamentosa está sempre indicada quando os níveis de CD4 estiverem menores que 200 céls./mm³. A incidência e gravidade das infecções oportunistas diminuíram devido ao uso de HAART e a terapia profilática. Vários patógenos podem causar infecções oportunistas nos estágios avançados da infecção pelo HIV.

Neurocriptococose

Dentre as diversas etiologias das meningites, a meningite criptocócica é a mais comum. Cerca de 5 a 7% dos pacientes com AIDS podem desenvolver meningite por *Cryptococcus neoformans*. Os sinais e sintomas de apresentação podem ser de uma síndrome de hipertensão intracraniana com cefaleia de forte intensidade, náuseas e vômitos, geralmente de início insidioso, e, menos frequentemente, como uma síndrome meníngea com febre, sinais de irritação meníngea e fotofobia. Convulsões e sinais focais podem ocorrer, mas também são menos frequentes. Em muitos casos os sinais clássicos da síndrome meníngea são tênues ou ausentes, sendo a cefaleia o único sintoma. O diagnóstico é feito pelo exame de LCR. O antígeno criptocócico pode ser detectado rapidamente por aglutinação em látex com sensibilidade de 91% e especificidade de 95%. O encontro de leveduras ao exame micológico direto do LCR por método de tinta da china pode ocorrer em até 80% dos casos. Os exames de neuroimagem não são frequentemente alterados ou específicos na meningite por criptococos, mas pode ser evidenciado em alguns casos hipotrofia cortical, lesões expansivas (criptococoma), hidrocefalia, edema difuso ou pseudocistos gelatinosos (Figura 83.2). Fatores de pior prognóstico são o aumento da pressão intracraniana, associados a títulos de antígenos no teste de aglutinação em látex maior que 1:1.000, e a diminuição no número de células no LCR.

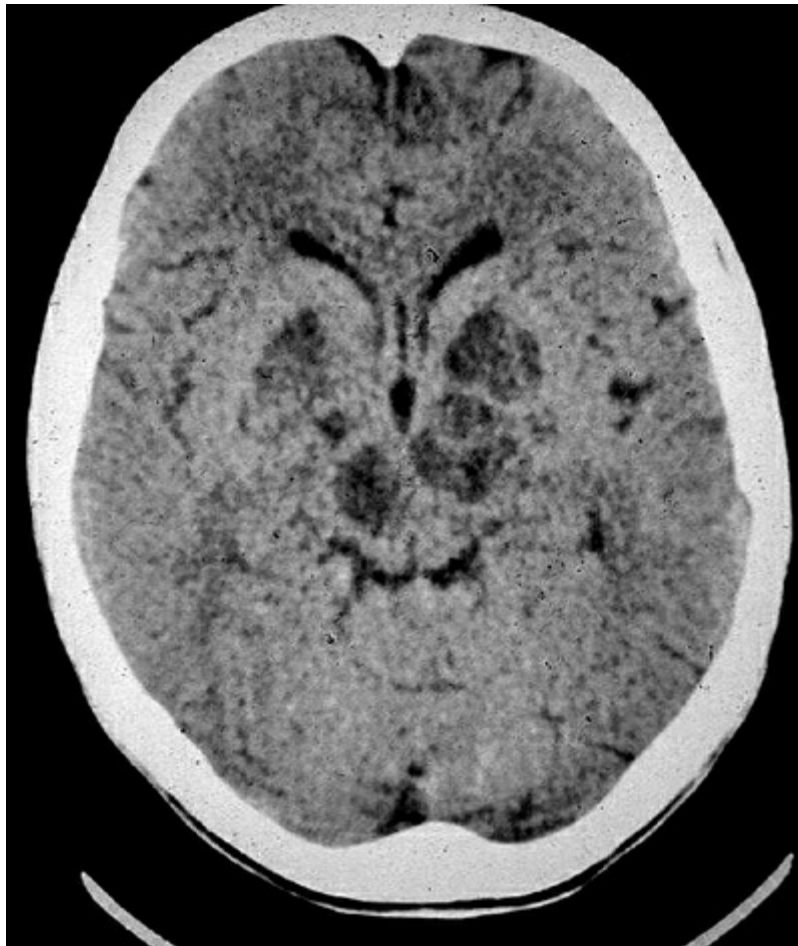


FIGURA 83.2 TC cranioencefálica mostrando múltiplas áreas de hipodensidade em topografia de núcleos da base e tálamo bilaterais, sem efeito de massa, sugestivas de pseudocistos gelatinosos da neurocriptococose.

O tratamento deve ser feito com anfotericina B (0,7 mg/kg/dia – EV) associada a 5-fluorocitosina (100 mg/kg/dia – VO) durante duas semanas, seguido por fluconazol (400 mg/dia – VO) durante oito semanas. No entanto, no nosso país não temos acesso com facilidade a 5-fluorocitosina. O controle da hipertensão intracraniana pode ser feito por punções lombares repetidas, sendo o emprego de acetazolamida questionável. A instalação de sistema de derivação do trânsito do LCR está reservada aos casos mais graves. O tratamento de manutenção é feito com fluconazol, e só deve ser iniciado após a esterilização do LCR, o que ocorre aproximadamente após dez semanas do início do tratamento. A profilaxia secundária é recomendada com CD4 menor que 200 céls./mm³ e pode ser suspensa de acordo com orientações do CDC se ocorrer uma reconstituição imune adequada (contagem de linfócitos CD4+ acima de 100 a 200 céls./mm³ por mais de seis meses).

Neurossífilis

Sífilis é a infecção causada pelo *Treponema pallidum* e adquirida mediante transmissão sexual ou vertical. O curso clínico da doença é caracterizado por episódios de exacerbação e períodos variáveis de latência, sendo o acometimento neurológico presente nas fases secundária (4 a 6 semanas após o cancro) e terciária (meses ou décadas). Na fase secundária podem ocorrer sintomas constitucionais como febre, queda do estado geral, astenia, linfadenomegalia generalizada e *rash*. Manifestações neurológicas nesta fase são meningite, neuropatias cranianas, incluindo perda auditiva neurosensorial

e sintomas oculares. Na fase terciária podem ocorrer alterações granulomatosas (goma sífilítica), cardiovasculares e neurológicas (meningovascular, *tabes dorsalis* e “paralisia geral”). Todas as complicações neurológicas relacionadas à sífilis podem se desenvolver em pacientes com HIV, com a particularidade de haver a aceleração do início e da progressão da doença. Os indivíduos infectados pelo HIV são mais propensos a desenvolver manifestações da neurosífilis precoce (semanas a poucos anos) do que da sífilis tardia (anos a décadas), e mais frequentemente têm doença ocular associada, como uveíte.

O diagnóstico da neurosífilis é baseado nos testes imunológicos treponêmicos e não treponêmicos no soro e no líquido cefalorraquidiano. Os testes não treponêmicos (VDRL) são específicos, mas de baixa sensibilidade (30 a 70%); tornam-se positivos após 5 a 6 semanas da exposição e negativam após tratamento adequado. Os testes treponêmicos (FTA-Abs, hemaglutinação passiva e ELISA) têm maior sensibilidade, sendo positivos após 3 a 4 semanas e podem manter a positividade por toda vida (cicatriz sorológica). A negatividade do FTA-Abs no líquido cefalorraquidiano exclui o diagnóstico de neurosífilis, mas a sua positividade não indica a doença. O líquido cefalorraquidiano costuma evidenciar pleocitose mononuclear, aumento de proteínas, além de maior fração gama das imunoglobulinas. A avaliação de pacientes infectados pelo HIV com um teste treponêmico (FTA-Abs ou MHATP) positivo e possível diagnóstico de sífilis latente tardia ou sífilis de duração desconhecida deve incluir uma punção lombar para avaliação de neurosífilis. As recomendações atuais do CDC também sugerem punção lombar na definição de sífilis primária ou secundária, quando os sinais ou sintomas que acompanham sugerir comprometimento oftalmológico (p. ex.: uveíte) ou envolvimento neurológico (p. ex.: cefaleia, alteração do estado mental, sinais meníngeos). Na ausência de sinais neurológicos ou sintomas, o VDRL positivo no LCR no cenário de líquido cefalorraquidiano anormal estabelece o diagnóstico de neurosífilis latente.

As síndromes de neurosífilis inicial (meningite, síndromes meningovascular, uveíte com meningite) são mais comuns que as síndromes tardias (paresia geral e *tabes dorsalis*). Um estudo de 117 casos em São Francisco encontrou somente 44 casos com síndrome neurológica claramente atribuída à sífilis.

O tratamento é feito com penicilina cristalina intravenosa durante 14 a 21 dias. A recidiva é mais comum em pessoas infectadas pelo HIV e há necessidade de acompanhamento após o término do tratamento. A sorologia é feita mensalmente por três meses e a intervalos de três meses daí em diante. Repetição do tratamento é indicada se os títulos sorológicos se elevarem. Pacientes com LCR anormal e uma sorologia positiva para sífilis no sangue periférico, mesmo com resultados negativos de VDRL no LCR, deverão receber um curso de pelo menos 10 dias de penicilina G aquosa endovenosa 4.000.000 unidades a cada 4 horas.

Neurotuberculose

Tuberculose é uma doença bacteriana causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e transmitida de pessoa para pessoa por inalação de perdigotos. No mundo é a mais comum infecção oportunista associada ao HIV. Pode se manifestar como forma meníngea, encefálica ou ambas. Nos Estados Unidos, o risco de neurotuberculose é 235 vezes maior para pacientes portadores do vírus HIV. O quadro clínico é caracterizado por febre, cefaleia, alteração progressiva do nível de consciência e comprometimento de pares cranianos (especialmente, III, IV, VI e VII nervos cranianos). Convulsões também podem acontecer. As manifestações são similares às dos pacientes sem a doença pelo vírus HIV, exceto pelos achados de lesão com efeito de massa, mais comuns nos imunocomprometidos. A hidrocefalia é uma complicação frequente da meningite tuberculosa, muitas vezes sendo necessária a realização de derivação ventrículo-peritoneal.

O diagnóstico é realizado pelo líquido cefalorraquidiano e pode mostrar celularidade aumentada

(pode variar de 5 a 2.000 céls./ μ L), proteinorraquia elevada (em até em 40% dos casos pode chegar a 500 mg/dL), embora raramente possa ser normal. Outras alterações líquóricas são glicorraquia diminuída (4 a 40 mg/dL) e pesquisa de BAAR raramente positiva. A cultura permite o diagnóstico definitivo, entretanto demora de semanas a meses. A pesquisa de PCR para *M. tuberculosis* pode ser bastante útil. A RNM pode mostrar quebra de barreira difusa, mais proeminente na fossa posterior e cisternas basais. Abscessos, isquemia e hidrocefalia também podem ser evidenciados.

Encefalite virótica

Geralmente devido a vírus do grupo herpes, mais comumente relacionada ao CMV, e mais raramente HSV e VZV. A hepatite C é uma infecção concomitante importante em pacientes portadores do HIV e pode causar encefalopatia.

O citomegalovírus pode reativar-se na vigência de imunossupressão, sendo mais frequente quando o CD4 está menor que 100 céls./mm³. São descritas duas formas principais: a forma radiculomedular e a forma encefalítica.

Paciente gravemente imunossuprimidos apresentam uma forma fulminante de radiculomielite ascendente, que leva à morte em poucos dias ou semanas, por estar associada à disfunção medular maciça e insuficiência respiratória. Nestes pacientes o LCR pode mostrar predomínio de neutrófilos polimorfonucleares, aumento do teor de proteínas e eventualmente diminuição dos níveis de glicose. O acometimento radicular pode ser também mais benigno, com evolução mais protraída, e nestas formas o exame de LCR mostra características virais clássicas.

Na forma encefalítica o acometimento cerebral é difuso podendo ocorrer confusão mental, desorientação, apatia, lentificação psicomotora e paresias de nervos cranianos. Pode ocorrer ainda a forma ventriculoencefalítica, que se inicia por alterações cognitivas e apatia, progredindo em poucos dias ou semanas para mutismo e acometimento de tronco cerebral com paresias de nervos cranianos, nistagmo e ataxia. A forma encefalítica costuma se associar a outras manifestações fora do sistema nervoso, como retinite (a mais comum), acometimento de suprarrenal e trato gastrointestinal.

A RNM pode mostrar lesões periventriculares, principalmente em T2, nas formas ventriculoencefalíticas, e imagens semelhantes a outras encefalites com edema e sinais de quebra de BHE nas formas encefalíticas. Os exames imunológicos devem ser interpretados com cuidado porque a maioria da população adulta é soropositiva para CMV. Até 90% dos homens homossexuais apresentam resultados positivos no soro, para IgM e para IgG. Se houver alterações na BHE, esses anticorpos podem passar passivamente para o LCR. O PCR para CMV é sensível e específico, podendo ser positivo tanto nas formas quase assintomáticas quanto nas formas mais graves.

O tratamento deve ser feito com ganciclovir EV, podendo ser associado a foscarnet, mas não dispomos deste último medicamento no nosso País.

Toxoplasmose cerebral

As síndromes focais podem ser causadas por diversos agentes, mas os principais são a toxoplasmose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, tuberculomas e linfomas. A toxoplasmose cerebral é a mais comum delas, e causa sinais focais progressivos. É uma doença provocada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que é um parasita intracelular muito disseminado no nosso País e pode causar infecções congênitas ou adquiridas. A infecção pode ser adquirida por ingestão de carne crua ou mal cozida, ou por contaminação através das fezes de gatos. Outras formas de transmissão descritas são as transfusões e transplante de tecidos. Neurotoxoplasmose é rara em imunocompetentes, mas é a

infecção oportunista mais prevalente em pacientes HIV positivos, sendo causada por reativação de uma infecção latente.

A forma congênita da doença é responsável por lesões cerebrais em recém-nascidos. As crianças podem apresentar febre, *rash* cutâneo, hepatoesplenomegalia e convulsões logo após o nascimento. Semanas ou meses mais tarde podem aparecer coriorretinite, hidrocefalia ou microcefalia, calcificações cerebrais e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. A forma adquirida da toxoplasmose era mais rara antes da AIDS e, em condições de imunidade preservada, costuma ser assintomática ou subclínica, podendo ser caracterizada como uma doença semelhante à mononucleose. Em pacientes imunodeprimidos, os focos parasitários, mantidos quiescentes por longos períodos, podem entrar em atividade. A doença se apresenta muitas vezes na forma disseminada, frequentemente envolvendo o SNC. Os sinais neurológicos podem caracterizar quadro de encefalopatia metabólica (mioclonias e tremores), encefalopatia subaguda ou de meningoencefalite, manifestando-se por sinais meníngeos, convulsões, sinais focais, ataxia, alteração do nível de consciência, confusão mental e coma.

O diagnóstico específico é dado pela presença do parasita no sedimento do LCR, o que é bastante raro, ou em material de biópsia. No entanto, o diagnóstico é geralmente feito por presunção pela clínica, estudo de imagem e resposta ao tratamento. Exames de imagem podem evidenciar a presença de nódulos no tecido cerebral, muitas vezes com reação inflamatória perilesional e com edema acentuado, na região córticossubcortical ou em núcleos da base. Estas imagens não são patognomônicas, mas o achado de múltiplas lesões nos gânglios da base é bastante sugestivo de toxoplasmose. A RNM é mais sensível que a TCC, mas a TCC com dupla dose de contraste pode ser uma boa alternativa para avaliar pacientes com sinais e sintomas focais ([Figura 83.3](#)). O LCR não é diagnóstico e pode mostrar pleocitose, geralmente abaixo de 200 leucócitos/mm³ com baixo valor percentual de neutrófilo. Há aumento do teor de proteína e a glicose geralmente é normal. Uma reação em cadeia de polimerase é específica para detectar o DNA do toxoplasma, mas é pouco sensível (40 a 80%). Anticorpos contra toxoplasmose são encontrados em mais de 95% dos pacientes e a ausência de anticorpos não afasta totalmente o diagnóstico, mas isto é bem menos comum. O diagnóstico diferencial se faz com linfoma, abscesso bacteriano e outras lesões granulomatosas. A biópsia é reservada para os casos que não apresentem melhora clínica e nem radiológica após pelo menos 14 dias de tratamento. A profilaxia secundária pode ser suspensa nos pacientes usando HAART e com recuperação imune mantendo CD4 acima de 200 céls./mm³ por mais de seis meses.

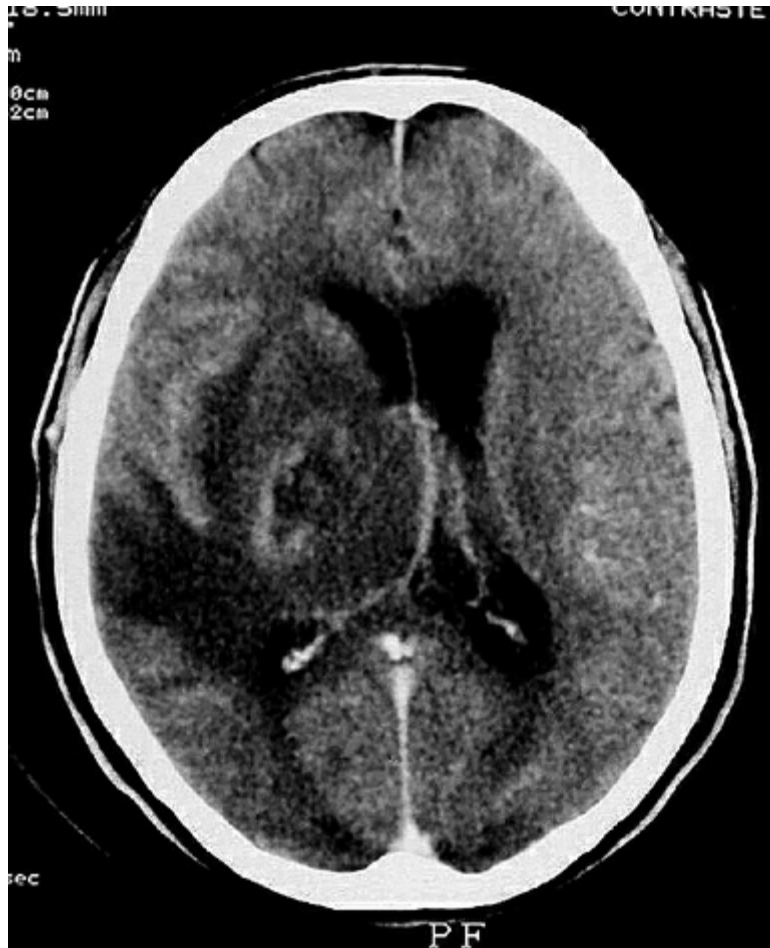


FIGURA 83.3 TC cranioencefálica pós-contraste, mostrando grande lesão captante em topografia de núcleos da base à direita, com importante efeito de massa, sugestivo de granuloma da toxoplasmose.

O tratamento é realizado com a associação de pirimetamina (75-100 mg/dia VO) e sulfadiazina (1,5-2 g/dia VO). Deve ser associado ácido fólico para evitar o desenvolvimento de toxicidade da medula óssea. O tempo de tratamento deve ser de 4 a 8 semanas ou mais, até que não existam mais sinais de atividade como a captação de contraste pela TC. Após esta fase de indução deve-se passar para a fase de manutenção indefinidamente ou até a melhora da imunidade (pirimetamina, 25-50 mg/dia, e sulfadiazina, 1g/dia).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A LEMP antes da AIDS era uma infecção rara encontrada em pessoas com imunossupressão. É uma doença desmielinizante, subaguda e progressiva, causada pelo vírus JC. O indivíduo costuma contrair este poliomavírus na infância, permanecendo latente no cérebro e nos rins. Esse vírus reativa quando ocorre imunossupressão, causando desmielinização. A incidência relatada na AIDS é de 1 a 5,3%. A localização é hemisférica em 85 a 90% dos casos. A fossa posterior é menos afetada. Os sintomas neurológicos têm início insidioso, e se caracterizam por cefaleia, distúrbios cognitivos e de marcha, déficit de linguagem e da força muscular, alterações da coordenação e visuais.

Crises focais ou generalizadas ocorrem em 6% dos pacientes. O prognóstico é ruim e geralmente o paciente evolui para óbito em 4 a 6 semanas. Pode haver estabilização espontânea da LEMP e em alguns casos pode haver resposta a HAART. Alguns autores recomendam o emprego de um esquema antirretroviral que tenha boa penetração na BHE. O prognóstico é melhor quando a LEMP aparece

como doença definidora de AIDS, ou em casos com contagem de linfócitos T CD4 maior que 300 céls./mm³. A neuroimagem mostra lesões confluentes e extensas na região corticossubcortical, com pouco ou nenhum efeito de massa e que captam pouco contraste. A RNM é mais sensível mostrando hipersinal em T2 sem efeito de massa. O LCR pode ajudar com a pesquisa de PCR para vírus JC, mas um achado negativo não afasta a possibilidade da doença e pode ser necessária a biópsia cerebral. O diagnóstico diferencial se faz com outras lesões focais como linfoma primário do SNC e encefalite por varicela-zóster. Ocasionalmente a clínica e a neuroimagem da LEMP podem ser bastante semelhantes aos da demência pelo HIV, mas o achado de sinais focais e a progressão mais rápida dos sintomas são mais sugestivos de LEMP. O encontro de lesões assimétricas e hipointensas em T1, envolvimento das fibras em U subcortical e relativa preservação da substância branca periventricular sugerem LEMP. A evolução para óbito ocorre em aproximadamente seis meses, mas há casos de sobrevida de até dois anos ou mais.

Linfoma primário do SNC

Muito raro antes da AIDS, o linfoma ocorre em até 4% dos pacientes infectados pelo HIV e está quase sempre associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr. Sua ocorrência deve ser sempre considerada se a contagem de linfócitos T CD4 for menor que 50/mm³. Com a HAART houve diminuição importante da sua incidência. Os sinais clínicos são inespecíficos e incluem sinais focais, crises convulsivas, neuropatia craniana e cefaleia. O diagnóstico de certeza é conseguido através de biópsia da lesão. No LCR geralmente é encontrado o PCR do vírus Epstein-Barr, mas a biópsia cerebral é necessária para o diagnóstico. A neuroimagem mostra lesão captante de contraste, frequentemente periventricular ou frontal, que pode cruzar a linha média. O encontro de lesão única na RNM sugere o diagnóstico, enquanto lesões múltiplas sugerem a neurotoxoplasmose. O SPECT pode ser útil no diagnóstico diferencial, já que no linfoma existe aumento da captação de tálio, diferentemente das outras infecções oportunistas. Com a HAART, a resposta à radioterapia e quimioterapia é melhor, e a sobrevida pode ser mais prolongada que na era pré-HAART com relatos inclusive de regressão total do tumor.

OUTRAS SÍNDROMES NEUROLÓGICAS POSSÍVEIS NO CURSO DA INFECÇÃO PELO HIV

Convulsões podem ocorrer em qualquer estágio da infecção pelo HIV e podem ser focais ou generalizadas. Devem ser sempre investigadas com neuroimagem e LCR. As infecções secundárias que mais frequentemente causam convulsões são as lesões expansivas, encefalites e meningites. Tratamento com anticonvulsivantes tais como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e ácido valproico tem bons resultados no controle sintomático das crises epiléticas, embora quando secundárias a lesões expansivas possam ser refratárias. Pacientes com doença avançada pelo HIV tem risco aumentado de reações adversas à fenitoína. Doença hepática pode ser exacerbada com ácido valproico. Linfopenia grave é uma contraindicação ao uso de carbamazepina. Inibidores de protease podem alterar o metabolismo de muitos anticonvulsivantes, portanto o nível de anticonvulsivante deve ser cuidadosamente monitorado.

Transtorno do movimento pode ser secundário a uma infecção subjacente, sendo a toxoplasmose a mais comum. Distonia é relatada na LEMP, toxoplasmose e na sensibilidade a neuroleptícos. Síndromes cerebelares podem ser secundárias ao próprio HIV ou a infecções oportunistas ou neoplasia.

Síndromes medulares podem ser devidas a vírus do grupo herpes, incluindo HSV, CMV e VZV,

micobactéria, bactérias piogênicas, fungos e toxoplasmose. Metástase de linfoma não Hodgkin, linfoma primário e sarcoma de Kaposi são relatados na medula espinhal, na cauda equina ou em corpos vertebrais. Biópsia pode ser considerada para o diagnóstico definitivo. Retinopatia infecciosa pode ser causada por sífilis, toxoplasmose, CMV ou cândida.

As síndromes vasculares cerebrais são frequentes achados de autópsia. Em estudos clínicos podem ser encontradas em 0,5 a 8% dos pacientes. Podem seguir neoplasias (sarcoma de Kaposi) ou infecções secundárias como fúngicas (criptococose), toxoplasmose, tuberculose, herpes-zóster, citomegalovírus e sífilis. Outras possíveis causas incluem vasculite relacionada ao HIV, vasculopatia devido ao uso de anfetaminas ou cocaína, embolias cardiogênicas, condições trombogênicas como hiperviscosidade, coagulopatia intravascular disseminada e anticoagulante do lúpus. As anormalidades lipídicas causadas pelo HIV, por estados inflamatórios prolongados ou pelo tratamento antirretroviral podem aumentar o risco de doença vascular cerebral, principalmente em portadores de longa data da infecção. A terapia antirretroviral também pode alterar o metabolismo da glicose e potencialmente aumentar o risco de complicações vasculares. Infecção pelo vírus varicela-zóster pode causar vasculite cerebral e levar a ataque isquêmico transitório ou permanente, podendo esses sintomas preceder ou seguir a erupção, ou mesmo ocorrerem independentemente do *rash*. Hemorragia cerebral pode seguir trombocitopenia ou toxoplasmose associada ao HIV.

SÍNDROMES NEUROLÓGICAS INDUZIDAS POR DROGAS

Vários medicamentos usados para o tratamento específico da infecção pelo HIV (antirretrovirais), para tratamento de infecções oportunistas ou sintomáticos, podem causar sinais e sintomas neurológicos. A terapêutica crônica com zidovudina (AZT) pode causar miopatia, e os sintomas geralmente melhoram após a suspensão do fármaco. Como já citado anteriormente, os antirretrovirais didanosina, zalcitabina, estavudina e lamivudina podem causar uma neuropatia sensitiva relacionada à dose que é grave e dolorosa, e clinicamente indistinguível da neuropatia pelo HIV. Pacientes com infecção pelo HIV e principalmente com algum grau de transtorno cognitivo podem ter hipersensibilidade a muitas drogas como os neurolépticos, que podem causar parkinsonismo secundário ou síndrome neuroléptica maligna. A deficiência nutricional pode incluir tiamina, vitamina B₁₂, ácido fólico e glutatona, cuja falta pode ocasionar encefalopatia, demência, neuropatia ou transtornos da medula espinhal. Alterações metabólicas são comuns nos estágios avançados da infecção e podem causar encefalopatia.

SÍNDROME DE RECUPERAÇÃO IMUNE

Descrita mais recentemente, após grande avanço no tratamento do HIV, a síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), resulta da restauração imune para antígenos infecciosos e não infecciosos específicos. Ocorre quando há uma piora paradoxal do quadro clínico de uma condição conhecida ou aparecimento de uma nova condição após o início da terapia antirretroviral. Está relacionada à queda drástica da carga viral na periferia e melhora da resposta imune. Apesar disso, pode estar associada com alto grau de morbidade e mortalidade, especialmente em indivíduos sem tratamento prévio e com algum acometimento do SNC. São fatores de risco para o desenvolvimento da IRIS: pacientes virgens de tratamento com drogas antirretrovirais, independentemente da idade ou da contagem de CD4, duração e extensão da imunodeficiência, fatores de susceptibilidade genética e velocidade da reconstituição imune.

Manifestações clínicas dessa síndrome dependem do agente infeccioso envolvido, e incluem linfadenite induzida por micobactéria, reação tuberculosa paradoxal, piora da LEMP, recorrência da meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus.

PRECAUÇÕES PARA O MÉDICO ASSISTENTE

Um paciente hospitalar com infecção pelo HIV ou com suspeita não necessita de isolamento, a menos que exista uma infecção respiratória como a tuberculose, neutropenia grave ou doença exantemática. Deve haver precaução com o manejo de todas as excretas, líquidos corporais e espécime cirúrgico. Não é necessária máscara, a não ser que o paciente esteja em isolamento respiratório. Devem ser usadas luvas para impedir contato da pele com regiões mucocutâneas com presença de sangue, excreções, secreções e tecidos de pacientes infectados. Para a punção lombar devemos usar luvas, óculos de proteção e máscara. Não se deve tampar as agulhas para evitar lesões por picada, e as agulhas e instrumentos pontiagudos devem ser descartados em recipiente de segurança apropriado. Os riscos para o profissional de saúde são pequenos, porém reais. O risco para pacientes atendidos por profissionais soropositivos também é pequeno, mas esses profissionais não devem participar de procedimentos invasivos, como punção lombar. Recomenda-se a profilaxia pós-exposição com duas drogas quando a exposição ao HIV ocorrer pelas vias percutânea ou mucosa, e com três drogas para uma exposição significativa a sangue, como em uma agulhada profunda durante um procedimento como punção lombar. Esse tratamento reduz em 80% o risco de transmissão do HIV. O HIV é inativado por calor e soluções como álcool a 70%.

REFERÊNCIAS

- Antinori, A, Arendt, G, Becker, JT, Brew, BJ, Byrd, DA, Cherner, M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007; 69(18):1789–1799.
- Bartlett, JG, Gallant, JE. Management of opportunistic infections and other complications of HIV infection. In: Bartlett JG, Gallant JE, eds. *2002-2003 Medical Management of HIV Infection*. Baltimore: Johns Hopkins University, 2003.
- Berger JR, Levy RM (eds). *AIDS and nervous system*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Carmo, RA, Moura, AS, Christo, PP, Morandi, AC, Oliveira, MS. Syphilitic meningitis in HIV-patients with meningeal syndrome: report of two cases and review. *Braz J Infect Dis*. 2001; 5(5):280–287.
- Christo, PP, Greco, DB, Aleixo, AW, Livramento, JA. Factors influencing cerebrospinal fluid and plasma HIV-1 RNA detection rate in patients with and without opportunistic neurological disease during the HAART era. *BMC Infect Dis*. 2007 Dec 21; 7:147.
- Christo, PP. Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and AIDS. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(2):242–247.
- Collazos, J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS: diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2003; 17(12):869–887.
- Corral, I, Quereda, C, Moreno, A, Pérez-Elías, MJ, Dronda, F, Casado, JL, et al. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(6):559–563.
- Cota, GF, Assad, EC, Christo, PP, Giannetti, AV, Santos Filho, JA, Xavier, MA. Ventriculitis: a rare case of primary cerebral toxoplasmosis in AIDS patient and literature review. *Braz J Infect Dis*. 2008;

2(1):101–104.

Griffiths, P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes*. 2004; 11(Suppl 2):95A–104A.

Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, eds. HIV Medicine 2007, 15. ed., Paris: Cagliari/Wuppertal: Flying Publisher, 2007.

Johnson, T, Nath, A. Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1184:106–120.

Manzardo, C, Del Mar Ortega, M, Sued, O, García, F, Moreno, A, Miró, JM. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol*. 2005; 11(Suppl 3):72–82.

McArthur, JC, Brew, BJ, Nath, A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol*. 2005; 4(9):543–555.

McArthur, JC, Steiner, J, Sacktor, N, Nath, A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol*. 2010; 67(6):699–714.

Minagar, A, Commins, D, Alexander, JS, Hoque, R, Chiappelli, F, Singer, EJ, Nikbin, B, Shapshak, P. NeuroAIDS: characteristics and diagnosis of the neurological complications of AIDS. *Mol Diagn Ther*. 2008; 12(1):25–43.

Ministério da Saúde. Dados de AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. [Acesso em 22/06/10.].

Oliveira, JF, Greco, DB, Oliveira, GC, Christo, PP, Guimarães, MD, Oliveira, RC. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39(2):146–151.

Public Health Service and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections.

Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 6. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 20U.S.

Riedel, DJ, Pardo, CA, McArthur, J, Nath, A. Therapy Insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2(10):557–565.

Robinson-Papp, J, Simpson, DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve*. 2009; 40(6):1043–1053.

Sacktor, N, Wong, M, Nakasujja, N, Skolasky, RL, et al. The International HIV Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005; 19:1367–1374.

Scheld WM, Withley RJ, Durack DT, eds. Infections of the nervous system, 2. ed., New York: Raven, 1996.

Singer, EJ, Valdes-Sueiras, M, Commins, D, Levine, A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin*.

2010; 28(1):253–275.

U.S. Public Health Service and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HIV-Infected Persons – 2002. *MMWR*. 2002; 51(RR-8):1–51.

Woods, SP, Moore, DJ, Weber, E, Grant, I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev*. 2009; 19(2):152–168.

CAPÍTULO 84

Encefalite Viral

Marzia Puccioni-Sohler, Md, PhD

CONCEITO

A encefalite viral é um processo inflamatório que ocorre no parênquima encefálico. Tem início agudo, determinando febre, alteração do nível de consciência, convulsões e/ou sinais focais neurológicos associados à infecção viral. Representa a manifestação mais grave no sistema nervoso central (SNC). O exame do líquido cefalorraquiano (LCR) contribui na diferenciação com outras enfermidades infecciosas do SNC, além da possibilidade da demonstração do agente etiológico.

EPIDEMIOLOGIA

Predomina em idosos, crianças e pacientes imunossuprimidos. A incidência mundial de encefalite viral é desconhecida, depende da distribuição geográfica e apresenta, em geral, caráter sazonal. Existem cerca de 20.000 casos relatados por ano nos EUA, dos quais 5 a 20% evoluem para o óbito e 20% permanecem com sequelas. A vacinação antiviral de rotina contribuiu para o decréscimo da incidência de encefalite viral no mundo.

ETIOLOGIA

Os principais agentes causadores de encefalite viral em indivíduos imunocompetentes são os vírus do grupo herpes, arbovírus e enterovírus. A etiologia permanece desconhecida em 30 a 60% dos casos.

Da família dos herpesvírus que infectam humanos, o vírus Herpes simplex (HSV) é o agente etiológico mais comum de encefalite tratável. O citomegalovírus (CMV) e o vírus varicela-zóster (VZV) são causa frequente de encefalite em pacientes imunossuprimidos, podendo também ocorrer em imunocompetentes.

Em relação às encefalites associadas aos arbovírus, o vírus do Oeste do Nilo é causa emergente de epidemias nos EUA, assim como o vírus da Dengue na América do Sul. Este último representa o arbovírus mais frequente que causa doença em humanos no mundo. Com o advento das constantes epidemias de dengue no Estado do Rio de Janeiro e também no restante do Brasil, observou-se um novo perfil etiológico nas encefalites virais em pacientes imunocompetentes: a dengue como principal causa (47%), seguida pelo HSV-1 (17,6%), CMV e enterovírus (5,8%). Nesse estudo, com base nos exames imunológicos e de biologia molecular, a etiologia não foi determinada em apenas 23,5% dos casos ([Tabela 84.1](#)).

Tabela 84.1**Etiologia das encefalites virais**

1. Enteroviroses	
Coxsackievírus A e B	(raro)
Echovírus	(raro)
Poliovírus	(raro)
2. Arboviroses	
Vírus da Dengue	(comum)
Vírus Oeste do Nilo	(comum)
Vírus Encefalite St. Louis	(comum)
Vírus da Encefalite da Califórnia	(comum)
Vírus da Encefalite Oriental	(comum)
Vírus da Encefalite Ocidental	(comum)
3. Herpesvíroses	
Herpes simplex tipo 1	(comum)
Herpes simplex tipo 2	(raro)
Citomegalovírus	(comum)
Vírus Varicela-zóster	(infrequente)
Vírus Epstein Barr	(comum)
4. Outras Víroses	
Vírus da Deficiência Humana	(comum)
Vírus da Raiva	(comum)
Vírus Coriomeningite Linfocítica	(infrequente)
Vírus Influenza	(comum)
Vírus da Caxumba	(infrequente)
Vírus do Sarampo	(raro)

PATOGÊNESE

A entrada do vírus no organismo ocorre através das membranas mucosas do trato respiratório, gastrointestinal, geniturinário e também pele, conjuntiva ocular e sangue. Alguns permanecem confinados ao local de entrada, como papilomavírus e rinovírus. Outros, entretanto, se disseminam. A maioria apresenta potencial neuroinvasivo, destacando-se os vírus da raiva, caxumba e HIV na fase inicial da infecção. A disseminação viral para o SNC acontece por disseminação hematogênica (arboviroses) ou neural (herpesvírus). Em relação à via hematogênica, o vírus alcança o SNC atravessando as junções da barreira hematoencefálica, via plexo coroide, ou por diapedese. Entretanto, a doença surge a partir da propagação viral no SNC, com agressão, penetração e lesão da célula susceptível. O neurotropismo viral se manifesta pela infecção de neurônios (p. ex., Herpes simplex e raiva), neuroglia (Herpes simplex, vírus JC – vírus da leucoencefalopatia multifocal progressiva), micróglia (p. ex.: Herpes simplex, HIV) e pia-aracnoide/epêndima (p. ex., caxumba, Herpes simplex). O vírus atinge o espaço subaracnoide através do plexo coroide, dispersando-se no líquido cefalorraquiano, e entrando em contacto com as células meníngeas e endimárias. Os vírus Herpes simplex, da raiva e HIV apresentam elevada neurovirulência.

PATOLOGIA

Aspectos característicos consistem na presença de áreas de inflamação multifocal ou difusa no encéfalo, associadas à degeneração neuronal e neuronofagia. Corpos de inclusão são descritos nas encefalites causadas por herpesvírus, raiva e sarampo.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas das encefalites virais dependem do tipo de células infectadas e de sua susceptibilidade à infecção. Em geral, além do quadro febril agudo, surge alteração do nível de consciência, podendo evoluir de confusão mental para torpor e coma. Sinais comuns incluem paresia, hiper-reflexia profunda e sinal de Babinski. Cefaleia, sinais neurológicos focais e convulsões ocorrem com frequência. Distúrbios do comportamento, da personalidade, disfunção cognitiva, movimentos involuntários, ataxia, mioclonia são ocasionalmente relatados. A área hipotálamo-hipofisária pode ser envolvida, ocasionando hipotermia, diabetes insípido e síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os achados do exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) são semelhantes nas várias formas de infecções virais no SNC. O padrão predominante é inflamatório. O exame pode ser normal em 3 a 5% dos casos de encefalite. As características principais do LCR consistem em:

- *Pressão* – Normal ou aumentada nas meningoencefalites. O Herpes simplex pode induzir um quadro de hipertensão intracraniana decorrente de cerebrite focal e edema nos lobos temporais.
- *Citologia* – A contagem de leucócitos está geralmente entre 10 e 500 células/mm³, com predomínio de mononucleares. Nos casos em que ocorrem sinais predominantes de irritação meníngea, a resposta celular pode ser mais elevada. Pleocitose leve (5 a 10 células/mm³) ou celularidade normal predomina nos pacientes com evidência de doença do parênquima sem sinais de envolvimento meníngeo, particularmente na fase inicial da doença.
- *Bioquímica* – A proteinorraquia encontra-se levemente aumentada (< 300 mg/dL), enquanto a concentração de lactato e/ou glicose estão normais. A glicorraquia pode eventualmente estar diminuída nos casos de infecção pelos vírus da caxumba, CMV e HSV.
- *Métodos imunológicos* – Nos primeiros 7 a 10 dias após a infecção do SNC observa-se ausência de resposta imune intratecal. Em seguida surge síntese intratecal de anticorpos totais e específicos, com ou sem disfunção de barreira hematoliquórica. Cerca de 50% dos casos desenvolvem índice de IgG elevado e/ou banda oligoclonal indicando síntese intratecal de anticorpos. Esta pode persistir durante anos. A demonstração da síntese intratecal de anticorpo específico apresenta relevância diagnóstica nos casos de infecções virais do SNC, tais como sarampo, rubéola, HSV, VZV, CMV, HTLV-I e vírus JC.
- *Isolamento viral* – A técnica é realizada através da cultura de células, inoculação em animais e uso de ovos embrionados. Seu valor diagnóstico é limitado, considerando a demora no resultado (7 a 15 dias). Com as técnicas de isolamento viral e sorologia, a etiologia específica tem sido verificada em apenas cerca de 50% dos pacientes com encefalite aguda.
- *Deteção direta de antígenos ou partículas virais* – A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) apresenta resultado rápido, sensível e específico para o diagnóstico precoce das infecções virais do SNC, sendo o método de escolha nas encefalites por HSV, VZV e enterovírus (EV), dentre outros. O PCR tem limitado o uso da biópsia cerebral e a identificação viral através de cultura. A dificuldade na determinação da acurácia do PCR no LCR está relacionada à falta de um padrão-ouro comparativo. A quantificação viral representa método promissor para acompanhamento terapêutico e prognóstico das infecções virais do SNC.

OUTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

As alterações no eletroencefalograma (EEG) são focais ou difusas dependendo da localização das lesões. A ressonância magnética (RM) apresenta melhor sensibilidade e representa método de imagem de escolha para o diagnóstico das encefalites. Entretanto, quando este método não está disponível, a tomografia computadorizada (TC) de crânio auxilia no diagnóstico. A TC e/ou RM do encéfalo podem revelar edema difuso, captação de contraste cortical e subcortical e lesão focal.

TRATAMENTO

Medidas de suporte para controle da pressão arterial e da temperatura, desobstrução de vias aéreas, monitoração cardíaca, controle da pressão intracraniana e de sintomas que ocasionalmente possam colocar o paciente em risco de vida, tais como crises convulsivas, devem ser instituídas.

O tratamento com aciclovir necessita ser iniciado o mais breve possível nos casos suspeitos de encefalite por HSV-1, HSV-2 e VZV, considerando a elevada morbidade e mortalidade que ocorrem nestas situações. A dose recomendada consiste em 10mg/kg de 8/8 horas, por via intravenosa (IV) durante 14 a 21 dias. Ganciclovir e foscarnet IV são drogas de escolha no tratamento da encefalite por CMV.

A biópsia cerebral pode ainda ser recomendada nos casos de piora clínica em que o agente etiológico não tenha sido definido.

HERPES SIMPLES VÍRUS

O Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) é responsável por 90% dos casos de encefalite herpética em adultos e crianças com idade superior a 2 anos. Os casos restantes decorrem da infecção pelo HSV-2, encontrado principalmente em imunodeprimidos e em neonatos. Não há predominância sazonal, por área geográfica ou sexo. Ocorre em indivíduos imunocompetentes, sendo a maioria dos casos resultado de reativação de infecção endógena adquirida no passado. O vírus atinge o SNC por via neural, ainda não esclarecido se por via trigeminal ou olfatória. O neurotropismo viral envolve os neurônios da glia, ocasionando necrose hemorrágica principalmente nos lobos temporais. A encefalite por HSV deve ser diagnosticada e o tratamento iniciado precocemente devido a elevada morbidade e mortalidade da infecção.

Quadro clínico

A encefalite por HSV caracteriza-se por febre, convulsões, distúrbio da consciência e de comportamento. Predominam sinais focais, por vezes acompanhados de sinais meníngeos. O quadro é em geral, grave, com taxa de mortalidade atingindo 70%. Entretanto, cerca de 20% dos casos apresentam manifestações leves e atípicas tais como encefalite multifocal sem envolvimento de lobo temporal, apresentação subaguda, sintomas psiquiátricos, encefalite de tronco cerebral e mielite.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico definitivo baseia-se na demonstração de antígenos virais no tecido cerebral, isolamento viral ou amplificação do DNA do HSV no LCR, por técnica de PCR.

Cerca de 50% da população em torno dos 15 anos e 50 a 90% dos adultos apresentam anticorpo anti-HSV no sangue. Os títulos se elevam durante as recorrências de lesões cutâneas. Em geral, a sorologia apresenta valor limitado para o diagnóstico de encefalite por HSV, considerando a presença de anticorpos previamente adquiridos. Entretanto, quando a encefalite ocorre em associação à infecção

primária, a detecção de anticorpo IgM no sangue periférico é um indicador de valor de infecção.

As alterações do LCR são semelhantes aos achados observados nas outras infecções virais, porém pode ser normal em 5% dos casos. A síntese intratecal de anticorpos anti-HSV é demonstrada pelos métodos de enzima-imunoensaio e *imunoblotting*. Este representa um teste diagnóstico retrospectivo útil, considerando que a síntese local de anticorpos ocorre após 7-14 dias do início dos sintomas e persiste até três anos após o surgimento da encefalite aguda. A cultura de vírus para HSV no LCR e a biópsia cerebral com isolamento viral usada previamente como padrão-ouro para diagnóstico, não são mais consideradas como procedimentos de rotina. Isolamento viral apresenta baixa sensibilidade, sendo positivo em menos de 5% dos casos de adultos. O diagnóstico precoce da infecção pelo HSV e o reconhecimento de apresentações clínicas variadas tem sido possível através das técnicas de PCR realizadas no LCR. Trata-se de método altamente sensível (98%) e específico (100%); já nas primeiras 48 horas após início dos sintomas, ou mesmo na primeira semana após uso do aciclovir. A detecção viral ocorre em cerca de 24 h após início da doença, quando em muitas situações a RM não evidencia lesão temporal. O uso do PCR representa o padrão-ouro para o diagnóstico de encefalite por HSV. A quantificação do DNA viral tem sido associada ao prognóstico da infecção, ou seja, níveis inferiores a 100 cópias de DNA HSV/ μ l de LCR representa sobrevida de 100%. A melhor estratégia para o diagnóstico e monitoração do tratamento da encefalite herpética consiste no uso combinado do PCR no LCR e avaliação da síntese intratecal de anticorpo anti-HSV.

Outros métodos de diagnóstico

A TC é em geral normal na fase inicial da encefalite herpética. A RM revela edema, caracterizado pela presença de sinal hiperintenso nos lobos frontais e temporais em T2 e FLAIR ([Figuras. 84.1 e 84.2](#)), captação de contraste sugestivo da quebra da barreira hematoencefálica, efeito de massa e hemorragia.



FIGURA 84.1 RM encefálica em sequência FLAIR, corte axial, mostrando hipersinal em lobos temporal e frontal esquerdos em paciente com encefalite herpética.

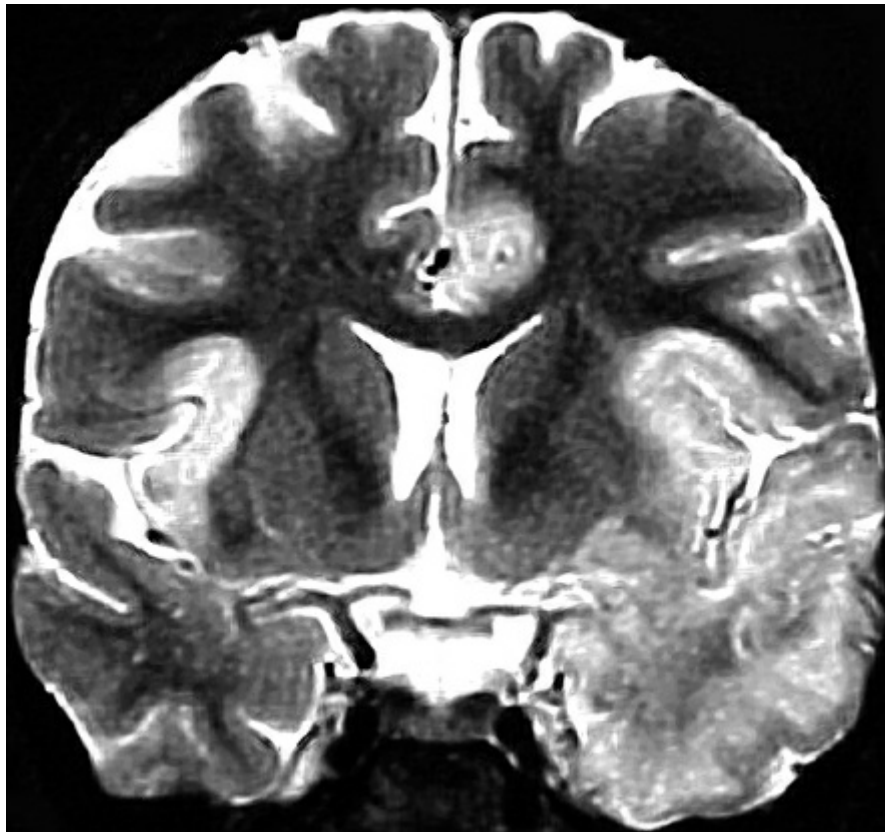


FIGURA 84.2 RM encefálica em sequência T2, corte coronal, mostrando hipersinal em lobos temporais, mais evidente à esquerda, em paciente com encefalite herpética.

VÍRUS VARICELA-ZÓSTER

Quadro clínico

É o agente etiológico da varicela, e, após infecção primária, permanece latente nos nervos cranianos e gânglios das raízes dorsais, sendo reativado nos estados de imunossupressão (AIDS, transplante, câncer, uso de imunossupressores) e nos idosos, causando zoster. Na varicela ocorre um exantema generalizado, enquanto no herpes-zóster, o exantema é restrito a um ou mais dermatômos sensitivos. As manifestações neurológicas da infecção pelo VZV incluem quadros de neuralgia pós-herpética, paralisia de nervos cranianos, mielite, encefalite, ventriculite e meningite. A encefalite pelo VZV representa a forma mais frequente de envolvimento do SNC, acometendo pequenos ou grandes vasos cerebrais. O exantema cutâneo prévio ou concomitante, quando presente, é um indicio para o diagnóstico.

Diagnóstico laboratorial

A sorologia pode representar a única abordagem possível para o diagnóstico de doença neurológica, embora não seja o método de escolha. Na VZV primária ocorre soroconversão de IgG ou surgimento de anticorpo anti-IgM para VZV no sangue. Em geral os níveis de anticorpos não apresentam ascensão posterior.

O exame do LCR mostra pleocitose linfocítica com variação de 0 a 2.000 células/mm³, em geral inferior a 100 células/mm³. A síntese intratecal de anticorpos para VZV ocorre após cinco dias do início

dos sintomas neurológicos. As culturas virais apresentam baixa sensibilidade, uma vez que o VZV é raramente isolado e apenas nas fases iniciais da doença neurológica. A demonstração do DNA viral por técnica de PCR no LCR permite o diagnóstico de encefalite por VZV, mesmo na ausência do *rash* cutâneo. A técnica apresenta elevada especificidade (100%), porém sua sensibilidade ainda possui limitações (29 a 100%). A verificação do genoma viral no LCR contribui para a instituição precoce do tratamento com aciclovir. Como para o diagnóstico de encefalite por HSV, a identificação do DNA viral por PCR no LCR e avaliação da produção intratecal de anticorpos contra o VZV, combinados, representam a melhor estratégia.

CITOMEGALOVÍRUS

A infecção pelo CMV na população adulta ocorre com elevada prevalência (> 60%). Raramente ocasiona doença em imunocompetentes. Após infecção primária permanece latente no organismo (provavelmente nas células sanguíneas). As manifestações mais frequentes incluem a retinite (85% dos casos) e doenças gastrointestinais (15% dos casos), como esofagite, colite e gastrite. O acometimento do sistema nervoso ocorre em menos de 1% dos casos: encefalite, mielite, neuropatia e síndrome de Guillain-Barré.

Quadro clínico

A encefalite causada por CMV caracteriza-se pela instalação subaguda (durante semanas) de desorientação, confusão mental, sonolência, déficits focais e convulsões. Ocorre principalmente em pacientes com AIDS ou outras formas de imunossupressão.

Diagnóstico laboratorial

Anticorpo IgM específico para CMV ocorre em cerca de 93 a 100% dos adultos durante a infecção primária, e em cerca de 40% durante a reativação. Essa resposta pode estar ausente nos pacientes imunodeprimidos. A sorologia para CMV apresenta limitação diagnóstica devido à variação dos títulos de anticorpos.

O LCR revela alterações inespecíficas de meningite asséptica em muitos casos de meningoencefalite. A avaliação da síntese intratecal de anticorpo para CMV é um teste útil no diagnóstico da infecção do SNC por CMV. Na comparação entre o PCR e o índice de anticorpo específico para CMV, observa-se maior acurácia para o diagnóstico do PCR na fase aguda da infecção, enquanto a síntese intratecal de anticorpo para CMV está associada ao período de recuperação. Antigenemia representa o primeiro indício de infecção ativa por CMV. A sensibilidade e especificidade da pesquisa de antígeno em granulócitos no LCR são elevadas, entre 91 e 100%. O CMV pode ser excretado na urina, sêmen ou secreções cervicais por meses após infecção adquirida, tornando o diagnóstico da doença pelo CMV bastante difícil. Entretanto, o isolamento do CMV no sangue é indicativo de doença ativa, o que pode ocorrer mesmo em pacientes assintomáticos. Após o período neonatal, o vírus é raramente isolado no LCR em imunocompetentes. Portanto, a cultura para CMV no LCR é um procedimento pouco sensível e lento (1 a 8 semanas). A detecção do DNA viral por PCR possui elevada importância no diagnóstico da infecção por CMV. A sensibilidade deste exame no LCR atinge 80% e a especificidade, 90%. A presença de DNA CMV no LCR é indício de risco aumentado de morte em pacientes com AIDS. Este método é considerado de escolha para diagnóstico laboratorial de infecções pelo CMV no SNC em pacientes imunocomprometidos, principalmente em situações de ausência de isolamento viral pela cultura e detecção de antígenos. A possibilidade do diagnóstico

precoce permite a pronta instituição da terapia com ganciclovir, medicamento de grande benefício clínico.

Outros métodos de diagnóstico

A RM revela diminuição de sinal nas imagens pesadas em T1 e aumento de sinal em T2, características das lesões da substância branca, esparsas ou confluentes. Ocorre captação de contraste em superfície ependimal quando há envolvimento das regiões subependimárias.

DENGUE

A dengue representa a mais frequente arbovirose humana. É causada por um flavivírus transmitido aos seres humanos pela picada do mosquito das espécies *Aedes aegypti* ou *albopictus*. Representa doença febril aguda, endêmica na América Latina, Ásia e África. Cerca de 2 a 3 bilhões de indivíduos vivem em áreas de risco. O Brasil possui cerca de 80% dos casos registrados nas Américas: 4.243.049 casos entre 1981 e 2006, sendo 338 fatais. Existem quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. No Brasil, coexistem os sorotipos 1-3. Os vírus DEN-2 e DEN-3 apresentam propriedades neurotrópicas.

As manifestações do sistema nervoso que ocorrem na dengue podem ser o resultado da invasão viral no SNC, reação autoimune secundária à infecção sistêmica, distúrbios metabólicos e hemorrágicos. As provas da invasão viral consistem na demonstração do vírus no LCR, antígenos virais no SNC e produção intratecal de anticorpos específicos em pacientes com enfermidades neurológicas associadas à dengue.

Quadro clínico

Após infecção, o indivíduo permanece assintomático ou desenvolve febre clássica da dengue, febre hemorrágica ou síndrome de choque, após o período de incubação de 3 a 15 dias. Febre alta, cefaleia, prostração, mialgia, náusea, vômito, dor abdominal e exantema maculopapular são características da dengue clássica.

Cerca de 1 a 5% dos casos de dengue evoluem com manifestações neurológicas: encefalopatia/encefalite, meningite, mielite, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), síndrome de Guillain-Barré (SGB)/Miller Fisher, neuromielite óptica (NOM), polineuropatia, mononeuropatia facial e ulnar e hemorragia cerebromeningea.

Dentre os distúrbios neurológicos associados à dengue, a encefalite é o mais frequente. Representa 47 a 51% dos casos de enfermidades neurológicas. Existem registros de encefalite em pacientes com 3 meses a 74 anos de idade, tempo entre o surgimento dos sintomas de dengue e manifestações neurológicas com variação de 2 a 14 dias e quadro infeccioso prévio caracterizado por febre, rash, mialgia e artralgia. Os sintomas predominantes são sonolência, afasia, crise convulsiva, confusão mental, agitação psicomotora, perda de memória, ataxia, disartria, mioclonia e coma. Em geral o quadro é benigno, porém cerca de 20% evoluem com sequelas.

Diagnóstico laboratorial

O surgimento de doença neurológica em paciente com sorologia IgM positiva para dengue ou presença de antígenos virais no sangue confirma diagnóstico da manifestação neurológica associada à dengue (WHO).

O diagnóstico da infecção aguda pelo vírus da dengue baseia-se na demonstração de anticorpos IgM em amostra única de soro ou elevação dos títulos de anticorpos IgG em amostras pareadas. Anticorpos IgM surgem a partir do quinto dia após início dos sintomas e permanecem durante 30 a 60 dias. Os métodos sorológicos incluem teste de *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), reação de fixação de complemento, teste de neutralização e teste rápido imunocromatográfico. A pesquisa de antígenos, o isolamento viral e a detecção do DNA viral devem ser realizados em amostras colhidas durante a primeira semana após a infecção. O isolamento viral é a técnica mais específica. O PCR e a pesquisa do antígeno NS1 (ELISA captura) para o vírus da dengue são métodos de elevada eficácia no sangue.

O exame do LCR pode ser normal nos casos de encefalite ou demonstrar reação inflamatória caracterizada por pleocitose, hiperproteinorraquia, disfunção da barreira hemato-LCR e síntese intratecal de IgG total. A demonstração de anticorpos IgM antidengue no LCR apresenta elevada especificidade para o diagnóstico das manifestações neurológicas associadas à dengue (97%), confirmando o diagnóstico na maioria dos casos. Entretanto, a ausência desses anticorpos no LCR não exclui o diagnóstico, devido à sensibilidade limitada (46%) do teste neste fluido. Cerca de 0 a 40% dos casos de encefalite associada à dengue possuem anticorpos IgM no LCR. Relatos demonstram a presença desses anticorpos a partir do décimo dia após o surgimento das manifestações neurológicas associadas à dengue. RNA viral tem sido encontrado no LCR de pacientes com encefalite/encefalopatia por técnica de PCR multiplex e/ou em tempo real, com demonstração de DEN-3 e DEN-2.

Outros métodos de diagnóstico

A TC/RM tem sido normal ou revela edema cerebral. Estudo de autópsia demonstrou em um caso de encefalite, leucoencefalopatia desmielinizante perivenosa associada à dengue, sugestiva de processo imune pós-infeccioso.

ENTEROVÍRUS

Epidemias por enterovírus são relatadas em diversos países como Brasil, Austrália, Malásia, Tailândia, Estados Unidos da América (EUA), Bulgária e Hungria. Predominam no verão, em crianças. A propriedade neurotrópica dos enterovírus pode induzir quadros graves de encefalite, muitas vezes acompanhado de edema e hemorragia pulmonar fatal. Entretanto, a prevalência de encefalite por enterovírus não é comum. A transmissão ocorre pela via fecal-oral ou respiratória.

Os sorotipos são classificados de acordo com as diferenças na patogenicidade e na resposta do hospedeiro. O período de incubação da infecção varia de 4 a 6 dias. Os principais agentes causadores de encefalite incluem: Coxsackievírus A e B, Echovírus e Poliovírus.

Quadro clínico

Os enterovírus causam, em geral, quadros infecciosos benignos caracterizados por febre e diarreia. Por vezes evoluem para herpangina (vesículas orofaríngeas dolorosas), síndrome mão-pé-boca, pleurodinia, sepse neonatal, miocardite, paralisia flácida e meningite e encefalite. O quadro clínico da encefalite é semelhante ao de outras infecções virais do SNC, como a encefalite por HSV. Em algumas situações acompanha-se de faringite, conjutivite, tosse, vômitos, dor abdominal e diarreia. A investigação laboratorial é fundamental a fim de evitar tratamento e outras investigações desnecessárias.

Diagnóstico laboratorial

Em geral, o exame do LCR apresenta pleocitose mononuclear, proteína elevada e glicose normal. Na fase inicial da infecção do SNC pode ocorrer predomínio de neutrófilos, simulando infecção bacteriana, induzindo ao uso desnecessário de antibióticos. O isolamento acontece em uma semana após a cultura. O crescimento ocorre em cerca de 35 a 70% dos sorotipos. O uso do PCR apresenta grande valor no diagnóstico das infecções por enterovírus no SNC: rápido resultado (seis horas), maior acurácia (sensibilidade de 70% e a especificidade de 100%) e necessita de pouca quantidade de material para análise.

REFERÊNCIAS

Chimelli, L, Hahn, MD, Netto, MB, Ramos, RG, Dias, M, Gray, F. Dengue: neuropathological findings in 5 fatal cases from Brazil. *Clin Neuropathol*. 1990; 9:157–162.

Felgenhauer, K, Reiber, H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Investig*. 1992; 70:28–37.

Fishmann, RA. Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system, 2. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992.

Johnson, RT. Viral infections of the nervous system, 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

Kennedy, PG. Viral encephalitis. *J Neurol*. 2005; 252(3):268–272. [Mar].

Kupila, L, Vuorinen, T, Vainionpää, R, Hukkanen, V, Marttila, RJ, Kotilainen, P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 2006; 66:75–80.

Misra, UK, Kalita, J, Syam, UK, Dhole, TN. Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Scienc*. 2006; 244:117–122.

Pancharoen C and Thisyakorn, U. Neurological manifestations in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001; 32(2):341–345.

Pancharoen, C, Thisyakorn, U. Neurological manifestation in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001; 32(2):341–345.

Puccioni-Sohler, M, Soares, CN, Papaiz-Alvarenga, R, Castro, MJ, Faria, LC, Peralta, JM. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology*. 2009; 73(17):1413–1417.

Puccioni-Sohler, M Diagnóstico de neuroinfecção. Rio de Janeiro: Rubio, 2008.

Redington, JJ, Tyler, KL. Viral infections of the nervous system, 2002. *Arch Neurol*. 2002; 59:712–717.

Romero, JR, Newland, JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Ped Infect Dis*. 2003; 14(2):72–82.

Sawyer, MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Ped Infect Dis*. 2002; 13(1):40–47.

Sindic, CJM, Van Antwerpen, MP, Goffette, S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39(4):333–340.

Soares, CN, Gonçalves, RR, Faria, LC, Puccioni-Sohler, M, Peralta, JM, De Freitas, MRG. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *J Neurol Science*. 2006; 249:19–24.

Soares, Cristiane, N. Meningites e encefalites virais no Rio de Janeiro [tese de doutorado]. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2010; 104f.

Solomon, T. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med*. 2004; 351(4):370–378.

Steiner, I, Budka, H, Chaudhuri, A, Koskiniemi, M, Sainio, K, Salonen, O, Kennedy, PGE. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2005; 12:331–343.

Thisyakorn, U, Thisyakorn, C, Limpitkul W and Nisalak, A. Dengue infection with central nervous system manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999; 30(3):504–506.

World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2. ed. Geneva, 1997.

CAPÍTULO 85

Neurocisticercose

Ronaldo Abraham

A neurocisticercose (NC) continua sendo a parasitose do sistema nervoso mais importante em todo o mundo. É causada pela forma larvar da *Taenia solium*, afetando os humanos quando estes ocupam a posição de hospedeiro intermediário no ciclo evolutivo deste parasita. Apesar de conhecida há séculos, e de ser considerada doença potencialmente erradicável, o complexo teníase-cisticercose ainda aflige milhões de indivíduos no mundo inteiro, sendo responsável por aproximadamente 50.000 óbitos a cada ano. Apesar de avanços recentes no diagnóstico e tratamento da doença, ela continua endêmica em muitos países de baixa renda, e tem se tornado uma preocupação emergente em países mais desenvolvidos.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DO PARASITA

O cestódio *Taenia solium* tem na espécie humana seu único hospedeiro definitivo. O parasita adulto se reproduz exclusivamente no intestino humano, lançando, junto com cada proglote eliminada nas fezes, milhares de ovos que podem se transformar em sua forma larvar. O fato de os porcos terem fácil acesso às fezes humanas tornou este animal o hospedeiro intermediário habitual da parasitose. Nesses animais, os cisticercos tendem a se localizar nos músculos, e a ingestão de sua carne por humanos permite que o parasita complete seu ciclo, transformando-se então na tênia adulta. A cisticercose humana ocorre quando se ingere alimentos ou bebidas contaminados com fezes humanas provenientes de portadores de teníase. A contaminação deste alimento pode acontecer em qualquer ponto de sua cadeia de produção; uma hortaliça pode ser irrigada com água contaminada por fezes humanas ou ser contaminada posteriormente em qualquer momento da manipulação deste alimento até seu aproveitamento final. Muitas vezes a fonte da infecção é um membro da família portador de teníase, que pode infectar a outros (mecanismo chamado de heteroinfecção) ou a si próprio (autoinfecção). A tênia adulta mede em média 2 a 3 metros, e poucos meses depois da ingestão da larva já começa a ocorrer a postura de ovos. Como a longevidade estimada do verme adulto é de duas décadas, um único indivíduo é capaz de permanecer infectante por longo tempo. Os ovos eliminados, liberados depois do rompimento das proglotes, podem permanecer viáveis por meses no meio ambiente. Depois de ingeridos, os ovos sofrerão a ação do suco gástrico, quando então se rompem, liberando a oncosfera. Esta forma primitiva do parasita ganha a circulação, podendo atingir diversos órgãos, onde atingirá a forma larvar plena em alguns meses. Os tecidos preferencialmente atingidos por essas larvas são o subcutâneo, o músculo, os olhos e o sistema nervoso central, com especial tropismo para este último, onde a cisticercose terá sua mais grave repercussão clínica. A forma larvar da *Taenia solium* é representada por uma vesícula semitransparente que contém líquido no seu interior, além do escólex invaginado. Esta forma vesicular pode permanecer íntegra por vários anos, quando, por processo natural ou induzido por medicação parasitocida, entra em degeneração. Sobrevêm então as fases coloidal e granulonodular, denominadas em conjunto como fases transicionais, até atingir a

fase calcificada. A vesícula pode se manter viável por um tempo prolongado, graças a mecanismos de evasão imunológica que permitem uma convivência pacífica prolongada entre parasita e hospedeiro. Vários mecanismos são propostos, entre eles a interferência na síntese proteica do hospedeiro e a produção de substâncias que induzem imunossupressão celular. As reações de imunidade celular na NC podem variar bastante, estando intimamente relacionada à gravidade da expressão clínica da doença. Embora ainda não totalmente conhecidos, acredita-se que diversos fatores possam interferir no perfil imunoinflamatório e, conseqüentemente, na heterogeneidade clínica da doença. Na forma racemosa (*Cysticercus racemosus*), o escólex é geralmente ausente ou residual, e este se apresenta com múltiplas vesículas interligadas.

EPIDEMIOLOGIA

A NC é a doença parasitária que mais comumente acomete o sistema nervoso em nosso meio, atingindo prevalências alarmantes em algumas regiões; na cidade de Ribeirão Preto é descrita uma prevalência de 71,8 casos para 100.000 habitantes. Embora mais frequentemente relatada em estados das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do nosso País, é cada vez mais comum o relato de um número expressivo de casos diagnosticados em outros estados da União. Apesar de apresentar uma prevalência desigual nas várias regiões do nosso País, o Brasil, como um todo, é considerado endêmico para a doença. Além de ser endêmica em grande parte do continente asiático, incluindo Índia, China, Coreia e Indonésia, da África Subsaariana e em outros países da América Latina, como México, Equador, Peru, Colômbia, Bolívia e toda a América Central, a NC tem sido considerada uma doença emergente em regiões que há algum tempo se julgavam livres dela. Diversas regiões da América do Norte são hoje pontos de endemia da NC, especialmente áreas de grande população de imigrantes latinos. Em áreas endêmicas, a NC é causa importante de internações hospitalares e a mais importante causa de epilepsia adquirida. Também por atrair um grande número de imigrantes de regiões endêmicas, alguns países da Europa voltam a se preocupar com a doença. A NC é uma doença que acomete indivíduos de qualquer idade, com predomínio em indivíduos adultos jovens, entre 21 e 40 anos de idade, sendo um pouco mais prevalente no gênero masculino. No gênero feminino, o comprometimento ocorre numa faixa etária um pouco mais baixa do que no masculino, além de exibir quadros habitualmente mais graves. Tal fato parece ocorrer em virtude de características distintas da resposta inflamatória nos dois gêneros. Indivíduos mais idosos têm maior probabilidade de apresentar múltiplas infestações e cisticercos em fase vesicular, provavelmente por modificações imunológicas relacionadas à senescência. De forma inversa, adultos jovens parecem apresentar mais frequentemente cistos únicos em fase transicional, com intenso edema local. Outro aspecto importante do ponto de vista epidemiológico é a tendência à urbanização da doença, antes praticamente restrita a áreas rurais, agora registrando índices cada vez maiores em áreas urbanas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A NC pode apresentar uma expressão clínica bastante variada, em virtude de inúmeros fatores: idade e gênero do hospedeiro, frequência e intensidade da exposição ao parasita, características biológicas do parasita (número, localização, estágio evolutivo) e interação hospedeiro–parasita. Pode ter um curso agudo, crônico ou recorrente, com manifestações leves a graves. Frequentemente a doença é assintomática, como demonstram alguns estudos de necrópsia, mas pode se manifestar de forma bastante variável, desde sintomas inespecíficos até grandes síndromes clínicas.

A apresentação clínica mais comum é a epilepsia. Admite-se que a NC seja a causa mais comum de epilepsia de início na idade adulta na América Latina, com uma prevalência duas vezes maior que a

referida em países desenvolvidos. Crises epiléticas chegam a acontecer em mais de 90% dos pacientes em diversas séries, e podem ocorrer em qualquer fase de evolução do parasita. São mais comuns nas fases transicionais, mas também ocorrem nas fases de vesícula íntegra e de cisto calcificado, provavelmente pela formação de gliose perilesional nesta última. As crises são mais frequentemente do tipo parcial simples; as crises parciais motoras podem ter sintomas positivos ou negativos. Estas últimas podem trazer à tona a possibilidade diagnóstica de isquemia transitória. Nem sempre a localização dos cistos guardará relação com a localização das crises, especialmente nas lesões calcificadas e na fase de cistos íntegros. Crises parciais complexas podem também ocorrer, algumas vezes relacionadas a esclerose mesial temporal ou atrofia hipocampal. Crises generalizadas primárias são menos comuns que as secundariamente generalizadas. As manifestações epiléticas na NC são em geral de fácil controle medicamentoso e baixo risco de recorrência; discute-se ainda se o tratamento parasiticida possa interferir no índice de recorrência dessas manifestações.

A síndrome de hipertensão intracraniana (SHIC) não é tão comum quanto a síndrome epilética na NC, porém mais preocupante em virtude da gravidade do quadro clínico. A SHIC na NC pode envolver mais de um mecanismo fisiopatológico. No mais conhecido deles, existe bloqueio, permanente ou transitório, do fluxo liquórico, pela presença de cisticercos nas cavidades dos ventrículos. Quando o cisticerco está livre em um dos ventrículos, podemos observar SHIC de caráter intermitente, muitas vezes precipitada por movimentos bruscos da cabeça, que é conhecida como síndrome de Bruns. Com frequência, a presença de cisticercos nos ventrículos determina reação inflamatória do epêndima, podendo provocar aderências dos cistos às paredes ventriculares, e, conseqüentemente, a SHIC é mantida. O quadro clínico é de cefaleia grave e sustentada, vômitos, papiledema e alterações da consciência. Hidrocefalia como seqüela de processo meningítico, sem que haja necessariamente a presença de cisticerco intraventricular, também pode ocorrer. Outro mecanismo de desenvolvimento de SHIC se faz pela presença de cistos gigantes, que vão atuar como uma lesão tumoral; o cisticerco, que mede cerca de 10 mm, pode atingir volumes bem maiores, constituindo o que chamamos de forma pseudotumoral da NC. Por último, a SHIC pode se instalar pela ocorrência simultânea de edema em múltiplos cistos, chamada por alguns autores de forma edematosa. Esta situação pode ocorrer espontaneamente ou após tratamento com medicação parasiticida, o que justifica a preocupação do seu uso nestas formas multicísticas.

O comprometimento cognitivo na NC é listado entre os sintomas mais frequentes da doença, mas ainda é provavelmente subestimado. Estudo recente aponta para uma grande correlação entre o declínio cognitivo e a forma ativa da doença, podendo chegar à demência, além de apontar a depressão como comorbidade relevante, que pode comprometer ainda mais a função cognitiva. Esse quadro demencial pode, eventualmente, ser revertido após tratamento. O comprometimento vascular encefálico ocorre entre 2 e 12% dos casos de NC, geralmente resultante de arterite obstrutiva adjacente a cisticercos no espaço meníngeo, podendo comprometer pequenos vasos perforantes ou grandes vasos. Mais raramente tem sido relacionada ao aparecimento de aneurismas inflamatórios. Como esperado, estas formas de comprometimento vascular cursam com déficits de aparecimento agudo, e os sintomas obedecem à topografia da lesão. Apesar dos cistos frequentemente se localizarem em estruturas do sistema extrapiramidal, são raras as ocasiões em que surgem movimentos anormais nesta doença. A NC pode envolver também o canal raquidiano, em geral se situando no espaço extramedular; embora pouco frequente, suas manifestações clínicas são quase sempre significativas. As mais comuns são déficit motor ou sensitivo, distúrbios esfínterianos e dores radiculares. O comprometimento de nervos cranianos pode ocorrer tanto como conseqüência de aracnoidite, como também por compressão direta por cistos, especialmente por formas racemosas em cisternas da base.

DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos atuais da NC são fundamentados em dados clínicos, epidemiológicos, reações sorológicas específicas no sangue e no LCR, e achados de neuroimagem ([Tabela 85.1](#)). A presença de um único critério absoluto, ou de dois critérios maiores, acrescido de um menor e um critério epidemiológico, permitem o diagnóstico definido de NC. O diagnóstico de probabilidade de NC também pode ser feito baseado nestes dados.

Tabela 85.1

Critérios diagnósticos

ABSOLUTOS • Demonstração histológica do parasita • Lesões císticas com escólex à TC ou RM • Verificação fundoscópica do parasita na retina
MAIORES • Lesões altamente sugestivas aos exames de imagem • EITB positivo no soro • Resolução de cistos após tratamento • Resolução espontânea de lesões únicas com realce
MENORES • Lesões compatíveis aos exames de imagem • Manifestações clínicas sugestivas • ELISA positivo no LCR • Cisticercose fora do SNC
EPIDEMIOLÓGICOS • Morar ou migrar para área endêmica • Viajar para área endêmica • Contato com portadores de teníase

(Adaptado de [Del Brutto et al., 2001.](#))

EXAMES DE IMAGEM

Há algumas décadas os exames de imagem têm sido empregados de forma bastante efetiva no diagnóstico de NC. No final dos anos 1970, a introdução da tomografia computadorizada (TC) passou a demonstrar com maior sensibilidade as calcificações ([Figura 85.1](#)) verificadas à radiografia convencional, além de mostrar o parasita em suas fases mais precoces, evidenciando vesículas íntegras ou em degeneração, edema perilesional e/ou realce após a infusão endovenosa de contraste iodado. Algumas vezes a TC permite o reconhecimento do escólex no interior da vesícula, caracterizado por uma imagem mais densa, geralmente excêntrica, no interior da vesícula, achado que é considerado patognômico da doença pelos critérios diagnósticos atuais. No estágio de calcificação, a TC oferece sensibilidade superior àquela demonstrada pela ressonância magnética (RM) para sua detecção. A RM demonstra as calcificações como imagens de baixo sinal, principalmente nas sequências pesadas em T2, mas estas podem não ser detectadas por este método. As calcificações podem exibir realce persistente ao contraste paramagnético ou edema perilesional intermitente. Por causa destes achados, a denominação de lesão inativa para calcificação parece questionável.

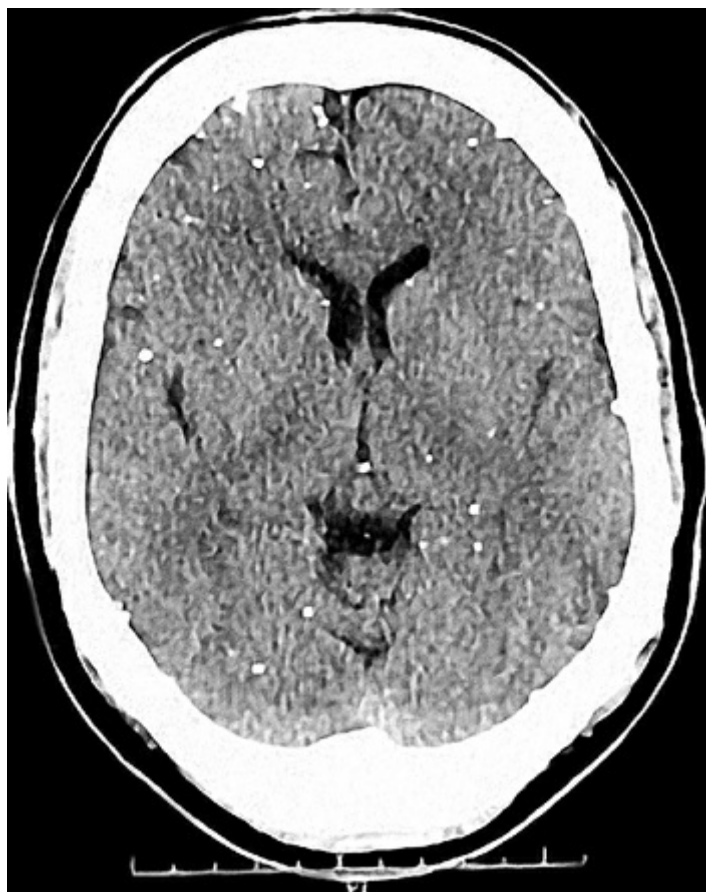


FIGURA 85.1 TC cranioencefálica sem contraste: múltiplas calcificações parenquimatosas.

A superioridade da imagem da RM se verifica nas demais formas do parasita. A vesícula íntegra aparece com sinal semelhante ao LCR em todas as sequências, podendo demonstrar com maior nitidez o escólex, que se apresenta como nódulo mural isointenso ou levemente hiperintenso em relação ao córtex cerebral ([Figura 85.2](#)). A sequência FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) propicia a detecção mais apurada do escólex no interior das vesículas. As paredes do cisto nesta fase não apresentam realce ao contraste ou edema circunjacente. Quando se inicia a degeneração do cisto, o conteúdo da vesícula se torna turvo (fase coloidal), podendo haver espessamento da cápsula e alterações inflamatórias na periferia da lesão; essas alterações são mais acentuadas no estágio seguinte (fase granulonodular). A RM documenta bem essas alterações: na fase coloidal o conteúdo da vesícula apresenta sinal mais intenso que o LCR nas sequências T1 e FLAIR e menos intenso na sequência em T2 ([Figura 85.3](#)); o edema perilesional é mais bem demonstrado por hipersinal nas sequências T2 e FLAIR ([Figura 85.4](#)). Na fase granulonodular, o escólex habitualmente não é demonstrável, o que torna mais difícil o diagnóstico de NC, especialmente se se tratar de lesão única. Nesta situação, o diagnóstico diferencial incluirá neoplasias primárias ou secundárias do sistema nervoso central, abscessos e granulomas de outras origens ([Figura 85.5](#)). A utilização de imagens ponderadas em difusão e a espectroscopia podem trazer informações adicionais para o diagnóstico. Em alguns casos o parasita é destruído em etapa precoce de seu desenvolvimento, e a evolução para nódulo calcificado evitaria as fases transicionais, o que parece ocorrer de forma frequente; nestes casos, a RM poderia encontrar dificuldade em demonstrar a doença.

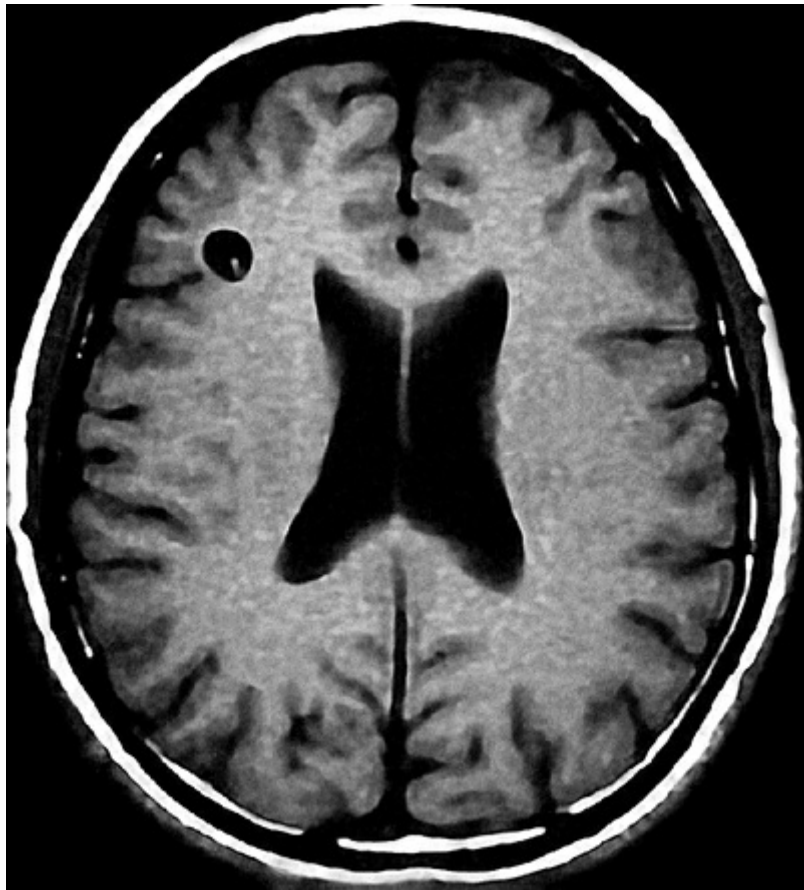


FIGURA 85.2 RM encefálica corte axial, sequência pesada em T1: cisto único com escólex.

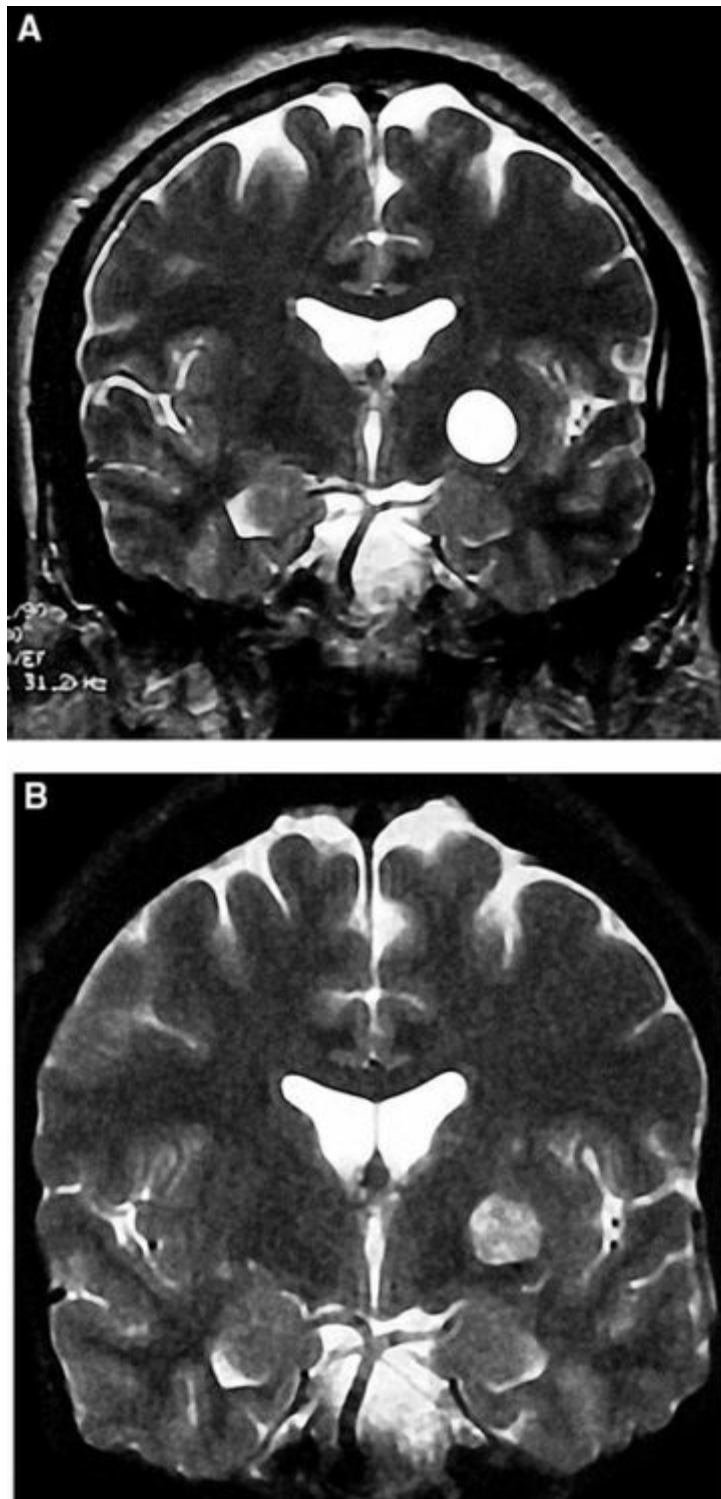


FIGURA 85.3 RM encefálica cortes coronais, sequência em T2: exames de um mesmo paciente, com intervalo de quatro anos entre eles, demonstrando a modificação de sinal do cisto, de fase vesicular (**A**) para fase coloidal (**B**).

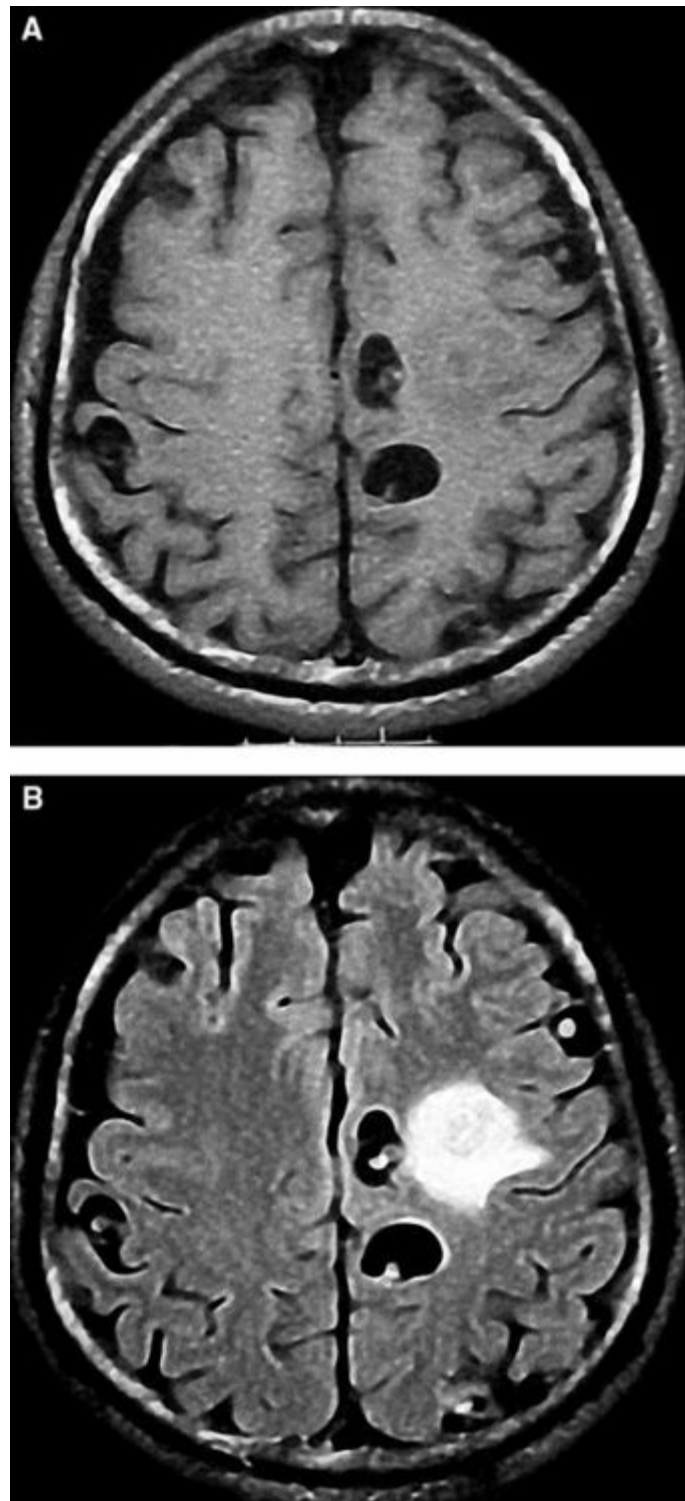


FIGURA 85.4 RM encefálica cortes axiais, sequência pesada em T1 (A) e FLAIR (B): múltiplos cistos com escólex; a sequência FLAIR permite melhor visualização do escólex e do cisto em fase degenerativa.



FIGURA 85.5 RM encefálica corte sagital, sequência pesada em T1 pós-contraste: grande lesão única em fase granulonodular, com realce anelar e grande edema perilesional.

As alterações anteriormente descritas são muito bem evidenciadas quando as lesões têm localização intraparenquimatosa. Quando o cisto se localiza em uma das cavidades ventriculares, sua fina cápsula e o conteúdo de sinal igual ao do LCR podem dificultar sua identificação, e sua presença será inferida pelo padrão de obstrução do fluxo liquórico. A localização dos cistos no espaço subaracnóideo também pode impor dificuldades diagnósticas. Localizam-se preferencialmente nas cisternas supratentorial, perimesencefálica e magna, e na cisura silviana, sendo mais frequente nestes locais a forma racemosa. A utilização de ventilação de O₂ a 100% por 5 minutos precedendo a aquisição de imagens na sequência FLAIR provoca uma hiperintensidade de sinal no LCR, permitindo uma melhor detecção dessas lesões, funcionando como uma cisternografia não invasiva. Para a detecção de cistos intraventriculares pode ser utilizada uma sequência tridimensional pesada em T2, ultrarrápida. Essa sequência permite a detecção do escólex e da parede do cisto de localização intraventricular, com maior sensibilidade do que as sequências pesadas em T1 ou T2 SE (*spin echo*) rápida.

Além da demonstração do parasita em suas diversas fases evolutivas, os exames de imagens também podem evidenciar complicações relacionadas à NC, como hidrocefalia e comprometimento vascular encefálico. Os exames de imagem descritos, além de fornecer dados para o diagnóstico da doença no conteúdo craniano, podem também ser utilizados para obtenção de imagens para o diagnóstico da NC no segmento raquidiano, podendo evidenciar cistos ou consequências da sua presença, como a aracnoidite.

EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) tem sido importante ferramenta utilizada há décadas no diagnóstico da neurocisticercose (NC), desde a descrição da síndrome liquórica nesta doença por Lange. Esta era, então, caracterizada por pleocitose, eosinofílorraquia, hiperproteinorraquia e reação de fixação do complemento positiva. O desenvolvimento de novos testes imunodiagnósticos, como as reações de imunofluorescência indireta, hemaglutinação passiva e o teste de ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), com destaque para este último, permite ampliar a sensibilidade do método. A reatividade destas provas é baseada na detecção de anticorpos, sendo altamente sensíveis e específicas, mas com valor exclusivamente diagnóstico. A informação que fornecem quanto à atividade imunológica da doença é pouco significativa, já que essas provas podem se manter positivas por muito tempo, mesmo depois que a doença já não mostre mais sinais de atividade clínica. Métodos de pesquisa de alterações funcionais da barreira hematoencefálica e hematoliquórica também foram desenvolvidos, capazes de determinar fenômenos quantitativos (presença de bandas oligoclonais) e quantitativos (elevação do índice de anticorpos específicos), permitindo excluir os resultados falsos positivos decorrentes da passagem passiva de anticorpos do soro para o sistema nervoso. O teste do EITB (*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*), realizado no soro sanguíneo e considerada reação de grande especificidade e sensibilidade, apresenta menor acurácia diagnóstica quando aplicado no LCR. Esse teste sorológico apresenta reconhecidas limitações tanto à especificidade, já que teníase intestinal ou cisticercose em outros sistemas resultam em positividade do teste, quanto à sensibilidade, pois frequentemente se encontra negativo em pacientes com lesões únicas no sistema nervoso, forma que representa um número significativo de casos de doença neurológica.

Pardini e colaboradores padronizaram metodologia capaz de detectar, através de teste de ELISA, a presença de antígenos da *Taenia* no LCR de pacientes com NC, mediante a utilização de anticorpos altamente purificados. Esse teste apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 98%. A detecção de antígenos liberados pelo parasita pode ser um método útil para o diagnóstico, especialmente nas fases extremas da evolução biológica do parasita. Mais recentemente, a detecção de antígeno de *Taenia* foi relacionada como marcador sensível de formas clinicamente ativas da doença. Ao contrário da detecção de anticorpos, que reflete exposição prévia ao parasita, a detecção de antígenos pode definir a persistência de reação inflamatória. A pesquisa de antígenos de *Taenia* amplia o poder diagnóstico do exame do LCR para a doença, especialmente quando os exames de imagem são pouco característicos.

A demonstração do DNA do parasita pode fornecer evidências adicionais para o diagnóstico da NC. Testes realizados pela técnica de PCR (*polymerase chain reaction*) mostraram altas sensibilidade (96,7%) e especificidade (100%), mesmo para cistos únicos, representando um teste rápido e fácil, com custo que permite seu uso rotineiro.

Apesar de revelar imagens consideradas patognomônicas de NC, outras formas de granulomas ou abscessos, tumores císticos com conteúdo não homogêneo ou cistos de aracnoide podem trazer alguma dúvida diagnóstica, especialmente quando forem lesões únicas. Além disso, pode haver um período após sua degeneração em que o parasita pode não ser identificado pelos exames de imagem ou se apresentar como lesão inespecífica. Esses são motivos que devem nos fazer lembrar do suporte diagnóstico que o exame do LCR pode fornecer.

TRATAMENTO

Por se tratar de doença com múltiplas formas de apresentação e de grande complexidade, o tratamento da NC deverá ser individualizado para cada caso. Drogas parasitocidas eficazes, como o albendazol e o praziquantel, estão disponíveis, mas nem sempre há necessidade de sua utilização. Em algumas situações, como na presença apenas de cistos calcificados, ou lesões únicas já em fase degenerativa,

seu uso é dispensável. Nas formas situadas no espaço contínuo do LCR e nas formas racemosas, justamente aquelas com grande potencial de gravidade clínica, sua eficácia é questionável. A indicação de tratamento com drogas parasitocidas ficaria virtualmente restrita aos cistos íntegros de localização intraparenquimatosa, pouco numerosos. Sua utilização em casos com grande número de parasitas viáveis pode, ao provocar fenômenos inflamatórios intensos pela degeneração maciça dos parasitas, levar a graves repercussões neurológicas e tornar desaconselhável o seu uso. Por seu custo significativamente mais baixo, há uma tendência a se preferir usar albendazol em detrimento ao praziquantel. Além disso, o albendazol tem demonstrado ser mais eficaz e com menor incidência de efeitos colaterais. Tem sido recomendado o uso do albendazol na dose de 15 mg/kg/dia durante sete dias. Como os cistos apresentam uma evolução autolimitada, com degeneração natural após um tempo variável de viabilidade, e como a utilização de parasitocidas em algumas formas da doença pode oferecer riscos ao doente, acredita-se não ser imperativa a sua utilização. Um aspecto interessante do ponto de vista terapêutico é saber se o tratamento com parasitocida, além de poder eliminar os cistos de forma mais rápida que a evolução natural o faria, poderia interferir em manifestações neurológicas futuras.

A utilização de medicação anti-inflamatória parece racional no tratamento da NC, já que a liberação de antígenos geradora de atividade inflamatória parece ser mais danosa do que a própria presença do parasita. Os medicamentos anti-inflamatórios mais utilizados são os corticosteroides, especialmente a dexametasona. Em virtude dos secundarismos provocados por esta categoria de medicamento, e pela necessidade de utilização por longos períodos destes, temos utilizado em nosso meio a dexclorfeniramina. Trata-se de medicação anti-histamínica de baixo custo e poucos efeitos colaterais, que pode ser utilizada por muito tempo com excelente tolerabilidade, permitindo a retirada mais precoce dos corticosteroides. Os esteroides devem ser reintroduzidos em casos de agravamento ou reagudização dos sintomas, e são particularmente úteis nas formas encefálicas e vasculares da doença. Devem também ser sempre administrados quando se decide por tratamento parasitocida, acompanhando o período de tratamento com aquele medicamento.

Além dos medicamentos citados, frequentemente há necessidade de introdução de medicação sintomática, especialmente de drogas antiepilépticas e antidepressivos. A administração de drogas antiepilépticas de primeira linha em monoterapia resulta em controle das crises de grande parte desses doentes.

A necessidade de tratamento cirúrgico se impõe num número considerável de casos. As principais formas passíveis de tratamento cirúrgico são aquelas que evoluem com hipertensão intracraniana. Em sua maioria, a derivação ventriculoperitoneal é o procedimento indicado, mas por vezes a exérese de cistos gigantes e o acesso aos ventrículos por via endoscópica passam a ser a melhor opção. Tratamento cirúrgico também pode ser necessário para as formas raquidianas que evoluem com compressão da medula espinal ou da cauda equina.

A real solução para o controle da NC repousa em efetivas medidas preventivas. A implantação da notificação compulsória do complexo teníase/cisticercose em todo território nacional, além de melhorias das condições de saneamento básico e na fiscalização dos alimentos são requisitos básicos. A busca por portadores de teníase, especialmente nos manipuladores de alimentos, parece ser estratégia fundamental; em alguns casos, em regiões de grande endemicidade, justifica-se o tratamento em massa daquela população.

REFERÊNCIAS

Abraham, R, Livramento, JA, Leite, CC, Pardini, AX, Vaz, AJ, Machado, LR. Neurocysticercosis: relationship between Taenia antigen levels in CSF and MRI. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68(1):7-11.

- Agapejev, S, Meira, DA, Barraviera, B, Machado, JM, Pereira, PCM, Mendes, RP, Kamegesawa, A. Neurocysticercosis: treatment with albendazole and dextrchlorpheniramine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989; 93:377–383.
- Agapejev, S. Epidemiology of neurocysticercosis in Brazil. *Rev Inst Med Trop.* 1996; 38:207–216.
- Almeida, CR, Ojopi, EP, Nunes, CM, et al. Taenia solium DNA is present in the cerebrospinal fluid from neurocysticercosis patients and can be used for diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006; 256:307–310.
- Asnis, D, Kazakow, J, Toronjadze, T, et al. Case report: Neurocysticercosis in the infant of a pregnant mother with a tapeworm. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 81(3):449–451.
- Bianchin, MM, Velasco, TR, Takayanagui, OM, Sakamoto, AC. Neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, and hippocampal sclerosis: an association largely ignored. *Lancet Neurol.* 2006; 5:20–21.
- Carpio, A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2:751–762.
- Castillo, V, Burkhard, PR. Neurocysticercosis: a not so rare parasitic infection in Geneva, Switzerland. *Neurology.* 2010; 74(Suppl 2):A212.
- Ciampi-de-Andrade, D, Rodrigues, CL, Abraham, R, et al. Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: a cross-sectional controlled study. *Neurology.* 2010; 74:1288–1295.
- Colli, BO, Carlotti, CG, Jr. Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da cisticercose do sistema nervoso central. In: Shibata MK, ed. *Temas Atuais de Neurocirurgia.* São Paulo: Lemos; 2003:4–28.
- Colli, BO, Martelli, N, Assirati, JA, Jr., et al. Cysticercosis of the central nervous system: I. Surgical treatment of cerebral cysticercosis; a 23 years experience in the Hospital das Clínicas of Ribeirão Preto Medical School. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994; 52:166–186.
- Cosentino, C, Velez, M, Torres, L, Garcia, HH. Cysticercosis lesions in basal ganglia are common but clinically silent. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002; 104:57–60.
- Del Brutto, OH, Rajshekhar, V, White, AC, Jr., et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology.* 2001; 57:177–183.
- Del Brutto, OH, Roos, KL, Coffey, CS, Garcia, HH. Metaanalysis: cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med.* 2006; 145:43–51.
- Del Brutto, OH, Santibañez, R, Noboa, CA, Aguirre, R, Diaz, E, Alarcón, TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992; 42:389–392
- Del Brutto, OH. Enfermedad cerebrovascular en los trópicos. *Rev Neurol.* 2001; 33:750–762.
- Dumas, JL, Visy, JM, Belin, C, Gaston, A, Goldlust, D, Sumas, M. Parenchymal neurocysticercosis: follow-up and staging by MRI. *Neuroradiology.* 1997; 39:12–18.
- Esquivel, A, Diaz-Otero, F, Gimenez-Roldán, S. Growing frequency of neurocysticercosis in Madrid

(Spain). *Neurologia*. 2005; 20:116–120.

Ferreira, LS, Li, LM, Zanardi, VA, Guerreiro, MM. Number and viability of parasite influence seizure frequency in children with neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60:909–911.

Fleury, A, Escobar, A, Fragoso, G, Sciutto, E, Larralde, C. Clinical heterogeneity of human neurocysticercosis results from complex interactions among parasite, host and environmental factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010.

Gama, CN, Kobayashi, E, Li, LM, Cendes, F. Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications. *Seizure*. 2005; 14:85–88.

Garcia, HH, Del Brutto, OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*. 2005; 4:653–661.

García, HH, Evans, CAW, Nash, TE, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15:747–756.

Garcia, HH, Gonzalez, AE, Gilman, RH. Diagnosis, treatment and control of *Taenia solium* cysticercosis. *Curr Op Infect Dis*. 2003; 16:411–419.

Garcia, HH, Pretell, EJ, Gilman, RH, et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med*. 2004; 350:249–258.

Imirizaldu, L, Miranda, L, García-Gurtubay, I, Gastón, I, Urriza, J, Quesada, P. Neurocisticercosis: una enfermedad emergente. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27:201–209.

Kelvin, EA, Carpio, A, Bagiella, E, et al. The association of host age and gender with inflammation around neurocysticercosis cysts. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009; 103(6):487–499.

Lange, O. O síndrome liquórico da cisticercose encéfalo-meníngea. *Revista de Neurologia e Psiquiatria de São Paulo*. 1940; 2:35–54.

Lucato, LT, Guedes, MS, Sato, JR, et al. The role of conventional MR imaging sequences in the evaluation of neurocysticercosis: impact on characterization of the scolex and lesion burden. *Am J Neuroradiol*. 2007; 28:1501–1504.

Machado, LR, Nóbrega, JPS, Barros, NG, Livramento, JA, Bacheschi, LA, Spina-França, A. Computed tomography in neurocysticercosis: a 10-year long evaluation analysis of 100 patients with an appraisal of a new classification. *Arq Neuropsiquiatr*. 1990; 48:414–418.

Machado LR. Neurocisticercose – tratamento clínico (CD ROM – Curso Pré-Congresso XX Congresso Brasileiro de Neurologia – setembro/2002, Florianópolis, SC.

Pardini, AX, Vaz, AJ, Machado, LR, Livramento, JA. Cysticercus antigens in cerebrospinal fluid samples from patients with neurocysticercosis. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:3368–3372.

Praet, N, Speybroeck, N, Rodriguez-Hidalgo, R, et al. Age-related infection and transmission patterns of human cysticercosis. *Int J Parasitol*. 2010; 40:85–90.

Schantz, PM, Cruz, M, Sarti, E, Pawlowzki, Z. Potential eradicability of taeniasis and cysticercosis. *Bull of PAHO*. 1993; 27:397–403.

Shandera, WX, White, AC, Jr., Chen, JC, Dias, P, Armstrong, R. Neurocysticercosis in Houston, Texas: a report of 112 cases. *Medicine*. 1994; 73:37–52.

Spina-França, A, Livramento, JA, Machado, LR. Cysticercosis of the central nervous system and cerebrospinal fluid: immunodiagnosis of 1573 patients in 63 years. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993; 51:16–20.

Takayanagui, OM. Therapy for neurocysticercosis. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2004; 4:129–139.

Takayanagui, OM, Leite, JP. Neurocisticercose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34:283–290.

Vaz, AJ. Neurocisticercose: aspectos biológicos, imunológicos e epidemiológicos. In: Machado LR, Livramento JA, Spina-França A, Nóbrega JPS, eds. *Neuroinfecção 96*. São Paulo: Clínica Neurológica HC/FMUSP; 1996:181–192.

Wallin, MT, Kurtzke, JF. Neurocysticercosis in the United States: review of an important emerging infection. *Neurology*. 2004; 63:1559–1564.

CAPÍTULO 86

Neuroesquistossomose

Otávio Augusto Moreno de Carvalho*

O conhecimento básico sobre a esquistossomose e suas formas de apresentação clínica é necessário para o adequado entendimento da neuroesquistossomose. A reação inflamatória em torno dos ovos é mais intensa, e os granulomas formados nas fases iniciais da doença são maiores, com características necroticoexsudativas, fase na qual uma resposta imunológica de tipo Th1 predomina. À medida que o tempo passa e a doença se cronifica, a reação inflamatória em torno de novos ovos tende a ser mais discreta, com formação de granulomas menores mediados por uma resposta imunológica predominantemente Th2.

ESQUISTOSSOMOSE

Introdução

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por vermes do gênero esquistossoma, trematódeos digenéticos e únicos a habitar a corrente sanguínea do ser humano. Cinco espécies de esquistossoma infectam o homem: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma intercalatum* e *Schistosoma mekongi*. Em 2002, a Organização Mundial da Saúde estimou que mais de 200 milhões de pessoas estavam infectadas pelo esquistossoma em todo o mundo, primariamente crianças e adultos jovens. No Brasil, onde a única espécie existente é o *S. mansoni*, cerca de 6 milhões de pessoas são infectadas, e os Estados de Minas Gerais e Bahia são os que apresentam maior prevalência. Devido aos programas de saneamento básico, as formas mais graves da doença, que são a esquistossomose hepatoesplênica e a esquistossomose cardiopulmonar, têm sido diagnosticadas com frequência cada vez menor em nosso meio. Globalmente, existe uma tendência, não só ao aumento da prevalência onde a doença já é endêmica, mas também à sua expansão em novas áreas, em decorrência do crescimento populacional, da expansão das áreas irrigadas e de novas fontes de água (oferecendo novos *habitats* ao hospedeiro intermediário), do aumento das viagens internacionais e de migração populacional.

Etiologia

O hospedeiro definitivo, entre os quais está o ser humano, é infectado, através do contacto com água contaminada com cercárias, o estágio de vida livre infectante do parasita. Na presença da luz solar e com temperatura ótima da água, as cercárias emergem dos caramujos, que são os hospedeiros intermediários do esquistossoma, e nadam ativamente. A penetração na pele humana intacta se faz por atividade mecânica e secreção de enzimas proteolíticas. Ao penetrar na pele do hospedeiro definitivo, a cercária perde sua cauda bifurcada e se transforma em esquistossômulo, que invade o sistema linfático e é transportado pela corrente sanguínea aos pulmões de onde, após curto período de tempo,

finalmente vai à circulação portal para se transformar em verme adulto. Quando atingem maturidade sexual, os vermes adultos migram para sítios anatômicos específicos característicos para cada espécie de esquistossoma, dando origem às síndromes específicas associadas a cada uma delas. *S. mansoni* é encontrado no plexo venoso mesentérico inferior, *S. japonicum*, nas veias mesentéricas superiores, *S. haematobium*, no plexo venoso perivesical e periuretral, *S. intercalatum* e *S. mekongi* nos vasos mesentéricos. Ao contrário dos outros vermes, o esquistossoma é digenético, sendo o macho diferente da fêmea. Os vermes adultos medem cerca de 1 a 2 cm de comprimento e o macho alberga a fêmea no canal ginecóforo. Quando fertilizadas, as fêmeas iniciam a oviposição nas pequenas veias tributárias. Os ovos das três espécies mais importantes de esquistossoma têm características morfológicas distintas, e essa distinção concorre para diferenças na fisiopatogenia da neuroesquistossomose: o ovo do *S. mansoni* mede 155×66 micrômetros e tem espinho proeminente e lateral, o do *S. haematobium* mede 143×60 micrômetros e tem espinho terminal e o do *S. japonicum* é de tamanho menor, medindo 74×66 micrômetros, arredondado, com pequeno espinho curvo. Os ovos chegam ao lúmen do trato urinário (*S. haematobium*) ou digestivo (demais espécies) e são levados ao meio ambiente pela urina ou fezes do hospedeiro, eclodindo quando depositados em água doce, liberando miracídios móveis, que infectam caramujos específicos. Nos caramujos, os miracídios se dividem assexuadamente e, em 4 a 6 semanas, cercárias infectantes são liberadas na água.

Epidemiologia

O ser humano é hospedeiro definitivo, mas não único, para as cinco espécies de esquistossoma com importância clínica. O *S. mansoni* pode, também, infectar roedores, marsupiais e gado; o *S. haematobium* é o menos adaptável a hospedeiros não humanos, mas outros primatas e mesmo alguns roedores podem ser por ele infectados; o *S. japonicum* é o menos hospedeiro-específico e infecta uma grande variedade de mamíferos. O *S. mansoni* é prevalente na África e Oriente Médio, no Caribe e América do Sul; o *S. haematobium*, na África e Oriente Médio; o *S. japonicum* na China, Filipinas e Indonésia. As outras duas espécies são menos prevalentes: *S. intercalatum* é encontrado na África Central e Oriental e *S. mekongi* nas regiões mais afastadas do Oriente.

Formas clínicas da esquistossomose

Esquistossomose aguda, forma toxêmica, febre de Katayama ou síndrome de Katayama

Ocorre, principalmente, em pessoas provenientes de áreas não endêmicas, 4 a 6 semanas após infecção em águas contaminadas. É uma síndrome “doença do soro-like”, com aumento das globulinas séricas, formação e deposição de imunocomplexos, que são suscitados como resposta a antígenos do ovo e do verme adulto após intensa disseminação visceral do ovo e formação de granulomas. Tem início agudo, com febre, calafrios, sudorese, perda do apetite, dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, urticária, cefaleia, tosse seca, mialgia, rash maculopapular, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e eosinofilia são comuns. Essas manifestações clínicas, via de regra, são transitórias, persistindo por alguns dias ou semanas e são, em geral, revertidas completamente com tratamento. Acomete, mais amiúde, adolescentes e adultos jovens, e qualquer das cinco espécies de esquistossoma pode ser responsável, porém é mais comum nas infecções pelo *S. japonicum*, provavelmente, porque esta espécie produz maior número de ovos.

Forma intestinal ou hepatointestinal

Consideradas formas leves, ou formas crônicas leves, nos indivíduos infectados pelo *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e/ou *S. mekongi*, cerca de 90 a 95% dos indivíduos infectados pelo *S. mansoni* evoluem para esta forma da doença. Clinicamente, “não” apresentam sintomas da parasitose.

Formas crônicas hepatoesplênica e cardiopulmonar

Cerca de 5% dos pacientes infectados pelo *S. mansoni* evoluem para as formas mais graves da doença, que são a esquistossomose hepatoesplênica e a cardiopulmonar. Na forma hepatoesplênica, a obliteração dos espaços portais por fibrose decorrente dos granulomas, promove hepatomegalia e hipertensão portal com consequente formação de *shunts* portossistêmicos venosos e esplenomegalia congestiva. Nesta forma, os ovos podem escapar para os pulmões, causando hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (forma cardiopulmonar). Cerca de 11 a 33% dos pacientes com a forma hepatoesplênica desenvolvem *cor pulmonale* (forma cardiopulmonar). Havendo formação de *shunts* arteriovenosos, ovos podem passar para a circulação arterial e ser embolizados para outros órgãos, particularmente, para o cérebro.

Esquistossomose do trato urinário

A esquistossomose devido ao *S. haematobium* acomete o trato urinário. A maioria dos vermes adultos migra das veias mesentéricas para as veias pélvicas. Seus ovos são depositados na parede vesical e uretral, embora alguns possam ser depositados na mucosa retal. Disúria e hematúria são comuns. Obstrução vesical pode ocorrer nos casos mais graves. Nos estágios finais, estão associadas insuficiência renal crônica, infecções secundárias e câncer vesical.

NEUROESQUISTOSSOMOSE

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer em qualquer tempo após o início da oviposição, e pode ser sintomático ou assintomático. Em se tratando da neuroesquistossomose mansônica, única existente no Brasil, a grande maioria das formas sintomáticas ocorre nos estágios iniciais da infecção, durante sua lenta evolução para as formas crônicas e graves, ou, concomitantemente às formas leves, ou seja, forma intestinal ou hepatointestinal. A neuroesquistossomose é a forma ectópica mais comum e mais grave da esquistossomose. Entre suas diferentes apresentações, a forma mielorrádicular é a mais frequente. Estudos demonstram que 5 a 6% das mielopatias não traumáticas e não neoplásicas, em áreas endêmicas para *S. mansoni*, são de origem esquistossomótica. Estudos *post-mortem* demonstraram que 20 a 30% dos pacientes com esquistossomose mansônica têm comprometimento do SNC e que a prevalência da forma assintomática é 3 a 4 vezes maior que a da forma sintomática. O tamanho e o formato do ovo das diferentes espécies de esquistossoma desempenham papel importante na determinação da forma de apresentação da neuroesquistossomose.

Envolvimento neurológico na fase aguda ou toxêmica: encefalite, encefalomielite, vasculite cerebral

Na vigência ou logo após a forma aguda ou toxêmica da esquistossomose (síndrome de Katayama), embora pouco frequente, pode ocorrer quadro de encefalite ou encefalomielite, como parte constituinte da própria manifestação aguda ou toxêmica e, provavelmente, tendo a mesma fisiopatogenia. Sintomas e sinais como delírio, confusão mental, perda da consciência, cefaleia, convulsões, disfasia, perturbações visuais, déficits motores focais, desvio conjugado do olhar, síndrome cerebelar e

incontinência vesical e fecal podem ocorrer. Estudos de imagem podem evidenciar edema cerebral e múltiplas lesões focais encefálicas, notadamente em território das artérias comunicantes. O exame do líquido cefalorraquidiano pode revelar citometria normal ou pleocitose discreta e conteúdo proteico discreta ou moderadamente elevado. Tratamento de suporte, uso de corticosteroides e tratamento específico resultam, via de regra, em completo restabelecimento.

Vasculite do SNC também pode ocorrer na fase aguda da esquistossomose, podendo, inclusive, ser desencadeada pelo uso de praziquantel (sem uso associado de corticosteroides) para tratamento específico da infecção nesta fase. A vasculite é de provável origem imunotóxica, mediada por eosinófilos (liberação de substâncias existentes em seus grânulos, como a proteína básica maior e a peroxidase), e ocorre mais frequentemente em pacientes com eosinofilia acentuada. A RNM evidencia múltiplas lesões corticais e subcorticais localizadas em territórios das artérias comunicantes, como acontece na encefalite previamente descrita, no entanto com presença de infartos *border zone* sugestivos de vasculite cerebral. Tratamento com corticosteroides reverte o quadro, após o que se trata especificamente a infecção.

Neuroesquistossomose cerebral

A neuroesquistossomose cerebral é mais frequentemente causada pelo *S. japonicum*, seguida do *S. mansoni* e, depois, do *S. haematobium*.

A neuroesquistossomose cerebral, devido à presença do ovo do parasita *in situ*, pode ser sintomática ou assintomática. A presença de sintomas depende: 1) da quantidade de ovos numa região circunscrita do cérebro; 2) da intensidade da reação inflamatória em torno dos ovos (podendo chegar a formar um pseudotumor); 3) da existência de efeito de massa com compressão e deslocamento de estruturas cerebrais; 4) da localização da lesão.

Neuroesquistossomose cerebral sintomática

Devido às características do ovo, menor, arredondado e com espinho pequeno e curvo (o que facilita seu embolismo para o cérebro), e por ser a espécie que põe maior número de ovos, independentemente de sua forma clínica, a esquistossomose pelo *S. japonicum* é a que apresenta forma cerebral sintomática com maior frequência (2 a 4% dos pacientes infectados).

Nas formas não graves da esquistossomose mansônica, a migração anômala de vermes em acasalamento para locais próximos ao SNC, promovendo a deposição de vários ovos em uma área restrita do SNC ou seguida de oviposição *in situ*, ou a embolização maciça de ovos, a partir do sistema venoso mesentérico portal para o SNC, compreendem os principais mecanismos para o estabelecimento da neuroesquistossomose mansônica sintomática. Em ambos os casos, o trajeto é feito através do fluxo venoso retrógrado no plexo venoso vertebral avalvular de Batson, o qual liga o sistema venoso portal e a veia cava inferior às veias da medula espinhal e do cérebro.

Qualquer uma das cinco espécies em apreço pode causar neuroesquistossomose cerebral sintomática. Crises convulsivas (parciais ou generalizadas), sinais e sintomas de hipertensão intracraniana e sinais focais (nas formas pseudotumorais), cefaleia aguda, alterações visuais, hemorragias cerebrais e meníngeas, com suas manifestações, podem ocorrer. Cefaleia, ataxia, nistagmo, náusea e vômitos estão presentes nas formas pseudotumorais cerebelares.

Neuroesquistossomose cerebral assintomática

A forma cerebral assintomática da neuroesquistossomose mansônica é mais frequente nas formas mais graves da esquistossomose, isto é, forma hepatoesplênica e, principalmente, forma

cardiopulmonar. O ovo tem acesso ao cérebro pelo sistema arterial, através de *shunts* arteriovenosos pulmonares previamente estabelecidos ou por anastomoses portopulmonares via veia ázigos, ou através do plexo venoso de Batson, como previamente descrito, com a ressalva de que a presença de hipertensão portal facilita a abertura das anastomoses, que conectam as veias da medula espinhal e cerebrais ao sistema venoso portal. Anastomoses portopulmonares, através das veias ázigos, permitem que ovos e vermes adultos cheguem aos pulmões, de onde podem, por meio das veias pulmonares, se transformar em êmbolos arteriais. A distribuição esparsa dos ovos no cérebro desses pacientes indica que a embolização de ovos isolados é a forma principal de invasão do SNC pelo *S. mansoni* nas formas graves da esquistossomose. A esparsa distribuição dos ovos e a reação inflamatória discreta ao seu redor explicam a ausência de sintomas, embora possam ser causa de crises convulsivas.

Neuroesquistossomose cerebral: diagnóstico e tratamento

A história epidemiológica e a demonstração da parasitose são dados importantes para a orientação diagnóstica.

As alterações à ressonância nuclear magnética na neuroesquistossomose podem ser inespecíficas ou sugestivas dessa patologia. As imagens com contraste em T1, que mostram lesão com realce linear central arrodada por múltiplos nódulos puntiformes realçados, formando uma imagem de aparência arborizada, são consideradas características dessa patologia, porém não patognomônicas.

Dependendo da localização da lesão, o líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser normal ou alterado. A descrição do LCR na neuroesquistossomose será apresentada adiante.

Alguns pacientes têm sido tratados cirurgicamente, sobretudo aqueles com a forma pseudotumoral, nos quais o diagnóstico não é estabelecido antes da cirurgia. Não havendo indicação cirúrgica imediata, os pacientes podem ser tratados, clinicamente, com corticosteroides (para diminuir a reação inflamatória em torno dos granulomas e a hipertensão intracraniana) e drogas específicas para o *S. mansoni*. O detalhamento do tratamento será apresentado adiante.

Neuroesquistossomose da medula espinhal (NEME): aqui, o termo “medula espinhal” designa o conjunto formado pela medula, raízes nervosas, cone medular e cauda equina.

Ao contrário da forma cerebral, a neuroesquistossomose da medula espinhal é sintomática na grande maioria dos casos. Exceto pelo *S. japonicum*, que causa mais frequentemente neuroesquistossomose cerebral, as outras espécies estão mais relacionadas à NEME, sendo o *S. mansoni* o mais frequentemente associado a esta patologia. Considerada inicialmente entidade rara, a NEME tem sido cada vez mais diagnosticada em pacientes provenientes de áreas endêmicas. Sua real importância epidemiológica não é conhecida, mas sabe-se que, devido às dificuldades diagnósticas, à falta de difusão do seu conhecimento, de atenção, de treinamento e de experiência para o seu reconhecimento, sua identificação é dificultada, levando à falsa impressão de que é menos comum do que é na realidade, subestimando sua prevalência. Acomete mais frequentemente adultos jovens, do sexo masculino, portadores da forma intestinal ou hepatointestinal, em plena fase produtiva da vida. Quando não diagnosticada e tratada precocemente, com frequência deixa sequelas irreversíveis com consequentes prejuízos pessoais, familiares, sociais e para a força de trabalho. Os próximos grupos mais afetados são os adolescentes e crianças, ambos do sexo masculino. Isso provavelmente se deve ao fato de uma maior exposição do sexo masculino, tanto às atividades aquáticas na infância, quanto às atividades profissionais em área rural.

A intensidade, a gravidade e as características clínicas dos sintomas e dos sinais dependem da quantidade de ovos na região acometida, da intensidade da reação inflamatória em torno desses ovos e do local da medula espinhal atingido. Desde as formas leves às gravíssimas e, provavelmente, formas subclínicas, ou mesmo assintomáticas, podem acontecer. A intensidade e gravidade dos sintomas

podem, também, variar no mesmo paciente, durante a evolução da doença.

De acordo com os sinais e sintomas (que dependem da localização da lesão), pode-se dividir a NEME em três formas clínicas: forma medular com predomínio do envolvimento medular (a que apresenta pior prognóstico); forma mielorradicular, quando se associam manifestações medulares e de raízes nervosas; e a forma da síndrome do cone-cauda equina (de prognóstico mais favorável). A forma mielorradicular é a mais frequente seguida da forma medular e da forma da síndrome do cone-cauda equina. A forma mielorradicular pode evoluir com piora e predomínio dos sintomas medulares, havendo passagem de uma forma clínica para outra (de mielorradicular para medular). Os pacientes com NEME, raramente, apresentam evidência da esquistossomose sistêmica. Visitantes às áreas endêmicas, considerados *naive*, geralmente, quando expostos à infecção maciça, podem desenvolver NEME associada à fase aguda da esquistossomose.

Fisiopatogenia

Fisiopatogenia I – mecanismos de acesso

Ambos, a migração anômala de vermes adultos em acasalamento para veias próximas à medula espinal seguida de oviposição com consequente direcionamento destes ovos para uma área restrita do tecido nervoso ou a embolização direta de ovos, a partir das veias mesentéricas, podem ocorrer e, nas duas hipóteses, a via de acesso é o fluxo retrógrado, através do plexo venoso epidural vertebral avascular de Batson, que liga o sistema venoso portal e a veia cava inferior às veias da medula espinal e cerebral.

Manobras que promovem o aumento da pressão intra-abdominal, como tosse ou defecação, podem facilitar a migração dos vermes ou a embolização dos ovos para a medula espinhal. Alguns pacientes referem realização de esforço físico importante ou de carregamento de peso, imediatamente, ou alguns dias antes do surgimento dos sintomas. Esse é um dado importante na anamnese e não deve ser esquecido. O tamanho pequeno e a forma arredondada dos ovos do *S. japonicum* lhes permitem a ascensão direta para o cérebro. O tamanho grande e a presença de espinho (terminal no ovo do *S. haematobium* e lateral e proeminente no ovo do *S. mansoni*) dificultam a progressão destes ovos, através do plexo venoso vertebral, para níveis mais altos do SNC, ficando eles aprisionados nas partes mais baixas da medula espinal. O exame clínico revela, na maioria dos casos, comprometimento igual ou abaixo de T6, particularmente em T11 – L1. Isso é atribuído à presença mais frequente de anastomoses entre o plexo venoso de Batson e o sistema venoso portal nesta região.

Fisiopatogenia II – o ovo

A doença é deflagrada pela reação inflamatória que se forma em torno do ovo no tecido nervoso, e a gravidade e intensidade dos sintomas, bem como suas características clínicas, dependem da quantidade de ovos, da magnitude da reação inflamatória ao seu redor e de sua localização. A reação inflamatória granulomatosa, que se forma em torno do ovo, é suscitada por substâncias imunogênicas secretadas e excretadas pelo embrião maduro em seu interior, e por substâncias liberadas após sua morte. A reação inflamatória periovular é mais intensa nas fases iniciais da esquistossomose com tendência à formação de granulomas maiores, mais exsudativos e com maior formação de necrose, na qual há predomínio de uma resposta inflamatória de tipo Th1. Com o passar do tempo, essa resposta Th1 é regulada negativamente, dando lugar a uma resposta predominantemente Th2. O tempo total de vida do embrião é, no máximo, de 18 a 20 dias. A resposta imune, inicialmente discreta aos ovos imaturos, se intensifica à medida que o embrião amadurece, atingindo seu máximo (traduzido pelo maior volume que o granuloma atinge) em 4 a 8 dias. Após a morte e desintegração do embrião, a

reação inflamatória gradualmente involui. A resolução total do processo requer pelo menos três meses.

Fisiopatogenia III – imunopatogênese

A chegada do ovo ao tecido nervoso com consequente secreção e excreção de substâncias imunogênicas pelo miracídio maduro, entre elas o antígeno ovular solúvel, deflagra uma resposta inflamatória mediada por células *T-helper* CD 4 +, predominantemente de tipo Th2. Neste caso, as *T-helpers*, bem como outras células engajadas na resposta imunológica, produzem citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, que é um potente inibidor da resposta Th1; a IL-5 que promove a diferenciação, proliferação, maturação e ativação dos eosinófilos; IL-4 e IL-13 que promovem a maturação e ativação de células B, produção de IgE, IgG 1, IgG 3, IgA e inibição da produção de TNF alfa e IL-1 por parte dos macrófagos e monócitos. A resposta Th1 se caracteriza no engajamento das células *T-helper* CD4 + e das outras células envolvidas na resposta imunológica em produzir citocinas pro-inflamatórias, IL-2, IFN gama e TNF alfa, que têm, como um de seus resultados finais, a ativação de macrófagos e a síntese de IgG-2, partes de uma reação de hipersensibilidade do tipo retardada (DTH).

Fisiopatogenia IV – mecanismos de lesão neurológica

Os mecanismos de lesão ao tecido nervoso na neuroesquistossomose são complexos e não estão totalmente esclarecidos. É provável que o tecido nervoso seja agredido, tanto por mecanismos diretos (agressão direta à mielina e aos axônios) ligados à resposta inflamatória, quanto por mecanismos indiretos decorrentes das alterações surgidas com o aparecimento da lesão e por ela mantidas. Agressão direta ao tecido nervoso, em decorrência da resposta inflamatória, como citotoxicidade celular anticorpo dependente, reação cruzada de anticorpos contra o tecido nervoso, toxicidade pela presença de IFN gama, TNF alfa e IL-6 são passíveis de acontecer. Substâncias existentes nos grânulos dos eosinófilos, como a proteína básica maior e a peroxidase (ambas envolvidas na imunidade contra a invasão por cercárias, em pacientes previamente infectados, e no combate ao esquistossômulo e ao miracídio), podem ser tóxicas ao tecido nervoso e estão implicadas na gênese da vasculite do SNC, que pode ocorrer na fase aguda da esquistossomose, e provavelmente participam da gênese da vasculite de etiologia imunológica que ocorre na lesão da NEME. Esta vasculite, que produz neoformação angiomatoide, flebite, arterite necrotizante, trombose e infiltrado inflamatório perivascular, causa alterações circulatórias isquêmicas e metabólicas danosas ao tecido nervoso. Ocorre, também, sofrimento por ocupação de espaço.

O conjunto desses fatores, atuando de forma prolongada e persistente, pode causar dano mielínico e axonal irreversível com consequentes sequelas permanentes.

Diagnóstico

O principal ingrediente para desencadear o diagnóstico da neuroesquistossomose da medula espinal é a consciência de sua possibilidade.

Embora o padrão-ouro para o diagnóstico da NEME seja a demonstração histopatológica de reação inflamatória em torno dos ovos no tecido nervoso raquimedular, ele não é utilizado, porque a obtenção de tecido medular para estudo histopatológico depende de procedimento invasivo e, obviamente, arriscado, potencialmente lesivo para as funções neurológicas do paciente. Assim, esse procedimento é reservado a casos graves, que não respondem ao tratamento e nos quais persiste dúvida diagnóstica. Na prática, o diagnóstico da NEME é presuntivo e se baseia em dados clínicos, epidemiológicos, na confirmação da infecção pelo *S. mansoni*, através de exame de fezes e/ou biópsia retal e na exclusão

de outras possíveis causas de acometimento medular. O exame do LCR e a ressonância nuclear magnética são de valia para a corroboração diagnóstica. O afastamento de “outras possíveis causas de acometimento medular” é tarefa difícil, dispendiosa, requer a realização de exames específicos, sofisticados e caros, nem sempre disponíveis em pequenas cidades e na área rural. Por outro lado, o acometimento idiopático da medula espinhal não é condição infrequente, e nada impede que um paciente portador de esquistossomose sistêmica tenha uma mielopatia de outra causa qualquer, especialmente, em áreas endêmicas. A tríade clínica clássica da NEME é composta por dor lombar ou de membros inferiores (MMII), disfunção vesical e fraqueza de MMII. Qualquer paciente apresentando esses sintomas deve ser investigado para NEME. A instalação do quadro pode ser aguda ou subaguda, geralmente iniciada com dor lombar seguida de disfunção vesical e fraqueza de MMII de forma aguda ou com evolução em alguns dias. Com frequência esses pacientes, a maioria vinda de área rural, nos chegam para exame ambulatorial em cadeira de rodas e em uso de sonda vesical. A anamnese é importante para orientação diagnóstica. Nela, dados epidemiológicos, informação sobre diagnóstico prévio de esquistossomose, histórico de levantamento de peso ou de atividade com grande esforço físico, que possa ter levado a episódio de aumento da pressão intra-abdominal precedendo os sintomas, evolução e duração dos sinais e sintomas são de muita valia. Outros sintomas e sinais, que podem ocorrer, são parestesias, paraplegia flácida, disfunção fecal, disfunção sexual, diminuição ou exacerbação de reflexos tendinosos profundos.

Líquido cefalorraquidiano

O exame do LCR é importante para o diagnóstico da NEME porque: 1) as alterações inespecíficas, porém sugestivas, associadas à presença de anticorpos no LCR contra o *S. mansoni* estão presentes na grande maioria desses pacientes; 2) pode identificar condições clínicas capazes de mimetizar a NEME; 3) pode servir como um dos parâmetros para avaliação da resposta terapêutica e de duração do tratamento. Patologias, como infiltração por leucemias, linfomas ou metástases de tumores sólidos; mielorradiculite devido ao *C. neoformans*; sífilis; tuberculose; infecção pelo HTLV I/II; e mielites bacterianas podem ser identificadas, através do exame do LCR. Pleocitose linfomononuclear (de ligeira a moderada) com presença de eosinófilos, hiperproteinorraquia moderada (podendo chegar à intensa) e anticorpos da classe IgG anti-*S. mansoni* (facilmente identificados através de reações de ELISA, de imunofluorescência indireta e de inibição da hemaglutinação) estão presentes na maioria destes pacientes. Os eosinófilos podem estar presentes no LCR de mais de 80% dos pacientes sem uso prévio de corticosteroides. No entanto, independentemente de seu percentual, essas células sugerem infecção parasitária e, quando associadas aos dados clínicos característicos da NEME, reforçam este diagnóstico. Um exame de líquido cefalorraquidiano normal ou a ausência de eosinófilos não afasta a possibilidade de NEME. Citoquinas e outros fatores envolvidos na resposta inflamatória podem ser identificados e quantificados no líquido cefalorraquidiano e soro destes pacientes. A dosagem dessas citoquinas e de substâncias correlatas têm demonstrado que a resposta inflamatória na NEME é, predominantemente, do tipo Th2. Índice de IgG elevado pode ser demonstrado no líquido cefalorraquidiano desses pacientes.

Ressonância nuclear magnética (RNM)

A RNM evidencia alterações na grande maioria dos casos de NEME. Aumento do diâmetro da medula e/ou de raízes, do cone medular e/ou de raízes da cauda equina podem ser observados em T1; hiperintensidade em T2 na região acometida, refletindo edema; e captação heterogênea de contraste com pequenas áreas focais de acentuação mais intensa, formando um padrão granular, podem ser observadas e sugerem o diagnóstico. A imagem considerada característica (porém não

patognomônica) da NEME é composta de lesão linear central arrodada por múltiplos nódulos puntiformes realçados (em T1 com contraste), formando uma imagem de aparência arborizada. No entanto, imagens menos específicas também podem ocorrer.

Eletroneuromiografia (ENMG)

Embora não específicas para NEME, alterações na ENMG são encontradas praticamente em todos os casos. Este exame evidencia em mais de 90% dos casos quadro de mielorradiculopatia bilateral, acometendo as raízes L2, L3, L4, L5, S1, S2, de intensidade variável entre elas e de maneira assimétrica em aproximadamente 40% dos casos. Reflexo H ausente ou anormal e onda F normal estão presentes em cerca de 80% dos casos. A ENMG pode ser útil no diagnóstico diferencial entre a forma mielítica da NEME e mielites transversas puras de outras etiologias, sem comprometimento radicular, por evidenciar, mesmo nestes casos de NEME, uma multirradiculopatia.

Tratamento e prognóstico

O tratamento da NEME é feito primariamente com corticosteroides (CRT) e drogas específicas contra o *S. mansoni*, particularmente o praziquantel (PZQ). Como têm sido descritos alguns casos de morte, devido à disseminação sistêmica pelo *S. stercoralis*, por causa da imunossupressão decorrente da corticoterapia, o uso da ivermectina deve ser considerado.

Tão logo uma razoável suspeita de NEME seja feita, baseada em dados clínicos e epidemiológicos, o uso de CRT deve ser imediatamente iniciado, mesmo antes do resultado do líquido cefalorraquidiano, da RNM e da confirmação da infecção pelo *S. mansoni*. O prognóstico pode depender grandemente da precocidade da atuação anti-inflamatória e imunossupressora dessas drogas sobre a reação inflamatória, existente em torno dos ovos, no tecido nervoso. O esquema mais indicado é iniciar pulsoterapia com metilprednisolona (15 mg /kg/dia por 5 dias com dose máxima de 1 g/dia), divididos em duas doses, seguindo-se prednisona (1,5 a 2 mg/kg/dia) divididos em três doses, por 3 a 4 semanas, seguida de redução gradativa, com apenas uma dose diária, até completar sua parada total, em 3 a 4 meses. O uso isolado da prednisona, como descrito, também pode ser feito e é mais adequado a pacientes sem possibilidade de internamento hospitalar. O racional para a escolha desse esquema se baseia no conhecimento de que o tempo máximo de vida do embrião dentro do ovo é de 18 a 20 dias, que a reação inflamatória atinge seu máximo (caracterizado pelo maior volume do granuloma) em 4 a 8 dias, com o embrião maduro, a partir do que passa a envolver gradativamente, e que a resolução total do processo requer pelo menos 3 meses, não perdendo de vista a noção de que não necessariamente os ovos que chegaram ao SNC o fizeram no mesmo dia e/ou foram postos no mesmo dia. A maioria dos pacientes apresenta melhora clínica rapidamente após a introdução dos CRT, e em 2 a 3 meses estão curados ou estabilizados. No entanto, a necessidade da manutenção do CRT pode ser muito variável de um paciente para outro. Não é rara a piora dos sintomas num paciente que vinha melhorando ou mesmo uma “recaída” após a redução da droga, obrigando um novo aumento das doses. A retirada da droga, em pacientes cujo líquido cefalorraquidiano ainda apresenta alterações inflamatórias importantes, deve ser avaliada com cautela. A intensidade e rapidez da melhora clínica dependem da forma clínica da NEME (sendo mais favorável e rápida na forma da síndrome do cone-cauda equina e menos favorável e mais lenta nas formas medulares), da extensão do dano neurológico e do tempo de regeneração do tecido nervoso lesado (mielina e axônios).

O uso do PZQ (60 mg/kg/dia por três dias, em duas doses diárias, com intervalo de 4 h entre as doses, com dose máxima diária de 5 g e dose total máxima de 15 g), deve ser iniciado tão logo a infecção pelo *S. mansoni* seja demonstrada, pelo achado de ovos nas fezes e/ou na biópsia retal. A busca por essa confirmação deve ser rápida e intensiva. A biópsia retal é exame simples e causa pouco

ou nenhum incomôdo ao paciente. Alguns pacientes em uso de CRT, mesmo em altas doses, só apresentam melhora clínica após o uso do PZQ, e este fármaco tem sido utilizado isoladamente no tratamento da NEME com bons resultados.

Para aqueles pacientes com sequelas graves e incapacitantes são necessários tratamento e apoio multidisciplinar que envolve a presença de psicólogos, fisioterapeutas, enfermeiros, clínicos, neurologistas e terapeutas ocupacionais.

REFERÊNCIAS

Araújo, MI, de Jesus, AR, Bacellar, O, et al. Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis. *Eur J Immunol*. 1996; 26:1399–1403.

Betting, LE, Pirani, C, Jr., de Souza Queiroz, L, et al. Seizures and cerebral schistosomiasis. *Arch Neurol*. 2005; 62:1008–1010.

Boros, DL. Immunopathology of *Schistosoma mansoni* infection. *Clin Microbiol Rev*. 1989; 2:250–269.

Braga, BP, Costa Junior, LB, Lambertucci, JR. Magnetic resonance imaging of cerebellar schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36:635–636.

Carod Artal, FJ, Vargas, AP, Horan, TA, et al. *Schistosoma mansoni* myelopathy: clinical and pathologic findings. *Neurology*. 2004; 63:388–391.

Carod-Artal, FJ. Neurological complications of *Schistosoma* infection. *Trans Roy Soc Med Hyg*. 2008; 102:107–116.

Cheever, AW, Yap, GS. Immunologic basis of disease and disease regulation in schistosomiasis. *Chem Immunol*. 1997; 66:159–176.

Correa-Oliveira, R, Malaquias, LC, Falcão, PL, et al. Cytokines as determinants of resistance and pathology in human *Schistosoma mansoni* infection. *Braz J Med Biol Res*. 1998; 31:171–177.

El-Cheikh, MC, Dutra, HS, Borojevic, R. Eosinophil granulocyte proliferation and differentiation in schistosomal granulomas are controlled by two cytokines. *Lab Invest*. 1991; 64:93–97.

Ferrari, TC, Moreira, PR, Cunha, AS. Spinal cord schistosomiasis: a prospective study of 63 cases emphasizing clinical and therapeutic aspects. *J Clin Neurosci*. 2004; 11:246–253.

Ferrari, TC. Involvement of Central Nervous System in the Schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004; 99(suppl. 1):59–62.

Ferrari, TCA, Gazzinelli, G, Corrêa-Oliveira, R. Immune response and pathogenesis of neuroschistomiasis mansoni. *Acta Tropica*. 2008; 108:83–88.

Ferrari, TCA, Moreira, PR, Sampaio, MJ, et al. Intrathecal cytokines in spinal cord schistosomiasis. *J Neuroimmun*. 2006; 177:136–141.

Ferrari, TCA, Moreira, PRR, Cunha, AS. Clinical characterization of neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni* and its treatment. *Acta Tropica*. 2008; 108:89–97.

Granier, H, Potard, M, Diraison, P, et al. Acute encephalitis concurrent with primary infection by *Schistosoma mansoni*. *Med Trop (Mars)*. 2003; 63:60–63.

Grzych, JM, Pearce, EJ, Cheever, A, et al. Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine Schistosomiasis mansoni. *J Immunol*. 1991; 146:1322–1327.

Haribhai, HC, Bhigjee, AI, Bill, PL, et al. Spinal cord schistosomiasis. A clinical, laboratory and radiological study, with a note on therapeutic aspects. *Brain*. 1991; 114:709–726.

Infante-Duarte, C, Kamradt, T. Th1/Th2 balance in infection. *Springer Semin Immunopathol*. 1999; 21:317–338.

Jauréguiberry, S, Ansart, S, Perez, L, et al. Acute neuroschistosomiasis: two cases associated with cerebral vasculitis. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 76:964–966.

King, CH. Schistosomiasis (*Schistosoma*). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16. ed. Philadelphia: Saunders; 2000:1073–1074.

Liu, HQ, Feng, XY, Yao, ZW, et al. Characteristic magnetic resonance enhancement pattern in cerebral schistosomiasis. *Chin Med Sci J*. 2006; 21:223–227.

Livramento, JA, Machado, LR, Silva, CL, et al. Síndrome do líquido cefalorraquiano na neuroesquistossomose. *Arq Neuropsiquiatr*. 1985; 43:372–377.

Magalhães-Santos, IF, Lemaire, DC, Andrade-Filho, AS, et al. Antibodies to *Schistosoma mansoni* in human cerebrospinal fluid. *Am J Trop Med Hyg*. 2003; 68:294–298.

Metwali, A, Elliott, D, Blum, AM, et al. Granuloma eosinophils enhance IL-5 production by lymphocytes from mice infected with *Schistosoma mansoni*. *J Immunol*. 1993; 151:7048–7056.

Moreno-Carvalho, OA, Nascimento-Carvalho, CM, Bacelar, AL, et al. Clinical and cerebrospinal fluid (CSF) profile and CSF criteria for the diagnosis of spinal cord schistosomes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(2-B):353–358.

Mwatha, JK, Kimani, G, Kamau, T, et al. High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1, and IFN-gamma, but low levels of IL-5, are associated with hepatosplenic disease in human schistosomiasis mansoni. *J Immunol*. 1998; 160:1992–1999.

Nascimento-Carvalho, CM, Moreno-Carvalho, OA. Clinical and cerebrospinal fluid findings in patients less than 20 years old with a presumptive diagnosis of neuroschistosomiasis. *J Trop Pediatr*. 2004; 50:98–100.

Nascimento-Carvalho, CM, Moreno-Carvalho, OA. Neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni*: a review of pathogenesis, clinical syndromes and diagnostic approaches. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2005; 47:179–184.

Naus, CW, Chipwete, J, Visser, LG, et al. The contribution made by *Schistosoma* infection to non-traumatic disorders of the spinal cord in Malawi. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003; 97:711–721.

- Nobre, V, Silva, LC, Ribas, JG, et al. Schistosomal myeloradiculopathy due to *Schistosoma mansoni*: report on 23 cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001; 96(Suppl.):137–141.
- Pearce, E, Caspar, P, Grzych, J, et al. Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. *J Exp Med*. 1991; 173:159–166.
- Peregrino, AJP, Puglia, PMK, Bacheschi, LA, et al. Diagnosis of schistosomiasis of the spinal cord: contribution of magnetic resonance imaging and electroneuromyography. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60:597–602.
- Peregrino, AJP, Puglia, PMK, Nóbrega, JPS, et al. Esquistossomose Medular. Análise de 80 casos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60:603–608.
- Pittella, JE, Lana-Peixoto, MA. Brain involvement in hepatoesplenic schistosomiasis mansoni. *Brain*. 1981; 104:621–632.
- Pittella, JE. Neuroschistosomiasis. *Brain Pathol*. 1997; 7:649–662.
- Richards, F, Sullivan, J, Ruiz-Tiben, E, et al. Effect of praziquantel on the eggs of *Schistosoma mansoni*, with a note on the implications for managing central nervous system schistosomiasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 1989; 83:465–472.
- Roberts, M, Cross, J, Pohl, U, et al. Cerebral schistosomiasis. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:820.
- Rodrigues, V, Jr., de-Melo, FA, Magalhães, EP, et al. Interleukin-5 and Interleukin-10 are major cytokines in cerebrospinal fluid from patients with active neurocysticercosis. *Braz J Med Biol Res*. 2000; 33:1059–1063.
- Ross, AG, Bartley, PB, Sleight, AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002; 346:1212–1220.
- Ross, AG, Vickers, D, Olds, RG, et al. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:218–224.
- Sanelli, PC, Lev, MH, Gonzalez, RG, et al. Unique linear and nodular MR enhancement pattern in schistosomiasis of the central nervous system: report of three patients. *Amer J Roentgenol*. 2001; 177:1471–1474.
- Sarazin, M, Caumes, E, Cohen, A, et al. Multiple microembolic borderzone brain infarctions and endomyocardial fibrosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome and in *Schistosoma mansoni* infestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:305–307.
- Scrimgeour, EM, Gajdusek, DC. Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection. A review. *Brain*. 1985; 108:1023–1038.
- Secor, WE, Stewart, SJ, Colley, DG. Eosinophils and immune mechanisms. *J Immunol*. 1990; 144:1484–1489.
- Silva, LC, Maciel, PE, Ribas, JG, et al. Treatment of schistosomal myeloradiculopathy with praziquantel and corticosteroids and evaluation by magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Clin Infect Dis*.

2004; 39:1618–1624.

Tarkowski, E, Rosengren, L, Blomstrand, C, et al. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke*. 1995; 26:1393–1398.

Trysberg, E, Carlsten, H, Tarkowski, A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*. 2000; 9:498–503.

van der Werf, MJ, de Vlas, SJ, Brooker, S, et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Trop*. 2003; 86:125–139.

Watt, G, Adapon, B, Long, GW, et al. Praziquantel in treatment of cerebral schistosomiasis. *Lancet*. 1986; 2:529–532.

World Health Organization Prevention and Control of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis: Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 2002. [Technical Report Series No. 912].

* As repetições existentes neste texto são propositais e partem do princípio de que “a repetição é a alma do ensino por promover a retenção da informação”; e as ilustrações foram colocadas porque “uma imagem vale mais que mil palavras” (Confúcio).

CAPÍTULO 87

Raiva Humana

Hideraldo Luis Souza Cabeça

A raiva é uma doença infecciosa aguda que acomete mamíferos (homens e animais), causada por um vírus que se multiplica e se propaga até o sistema nervoso central.

Trata-se de uma encefalite viral aguda transmitida por mamíferos; dessa forma, todos os mamíferos são considerados fonte de infecção para o vírus da raiva e, portanto, podem transmiti-lo ao homem, destacando-se: cães, gatos, morcegos, cachorro do mato, raposas, bovinos, equinos, suínos, caprinos, entre outros. Os cães são considerados os principais agentes de transmissão do vírus da raiva ao homem.

No Brasil a doença é endêmica, com incidência estimada em 0,05 por 100.000 habitantes. A Região Nordeste é responsável por mais de 50% de todos os registros no país no período de 1986 a 2001.

A doença expõe grande número de pessoas e animais ao risco de contaminação, e os custos necessários para o seu controle ou erradicação são elevados. O prognóstico da doença é fatal em quase todos os casos e representa um sério problema de saúde pública.

O vírus da raiva é um vírus RNA, pertencente à família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus*.

O vírus tem envelope bilipídico, cerca de 100 nanômetros e tem forma de um projétil. O vírus rábico é inativado por diversos agentes físicos e químicos, tais como radiação ultravioleta, detergentes, agentes oxidantes, álcool, compostos iodados, enzimas proteolíticas e raios X.

TRANSMISSÃO DO VÍRUS

O vírus está presente na saliva do animal doente. Após a mordida, o vírus é introduzido nos tecidos através do comprometimento da integridade da pele. A progressão do vírus nos animais é semelhante à dos seres humanos. As arranhaduras também têm potencial de contaminação.

Na raiva pode ocorrer o envolvimento fora do sistema nervoso, com contaminação de vários órgãos. Há casos comprovados, mas raros, de transmissão por aerossóis através dos dejetos de morcegos que se depositam em mucosas intactas. Alguns raros casos foram transmitidos após transplantes de órgãos infectados, seja de pâncreas, adrenal, coração ou rim. Outras formas de contágio, também raras, são: transplante de córnea, via inalatória, via transplacentária e aleitamento materno. Teoricamente é possível a transmissão de raiva por contato íntimo intradomiciliar ou em unidades de saúde através de secreções infectantes.

A fonte de infecção é o animal infectado pelo vírus rábico. Em áreas urbanas, é principalmente o cão (quase 85% dos casos), seguido do gato. Em áreas rurais, além de cães e gatos, temos morcegos, macacos e mamíferos domésticos como bovinos, equinos, suínos, caprinos e ovinos.

Os morcegos são mamíferos da ordem *Chiroptera* e representam 25% de todas as espécies de mamíferos conhecidos. Esses animais tem distribuição mundial, com exceção das regiões polares. Das cerca de 150 espécies brasileiras de morcegos, o vírus rábico foi isolado em 27.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

No homem o período de incubação varia de duas a 10 semanas, com média de 45 dias. Na literatura, há relatos de períodos de incubação de até seis anos. O período de incubação depende da quantidade de vírus inoculado, proximidade do sistema nervoso central e gravidade da lesão. Em animais silvestres esse período é bastante variável, não havendo definição clara para a grande maioria deles.

Ocorre transmissão antes do aparecimento dos sintomas e durante o período da doença. No cão e no gato, esse período tem início de 3 a 5 dias antes dos sintomas.

CONDUTA ANTE A MORDEDURA

- Limpeza do local com água e sabão e desinfecção com álcool ou soluções iodadas, imediatamente após a agressão.
- Quando o animal agressor for cão ou gato, deve-se observá-lo durante 10 dias.
- Procurar orientação médica nos postos de atendimento.

MEDIDAS DE CONTROLE

- Tratamento preventivo.
- Vacinação de cães e gatos anualmente.
- Captura dos cães abandonados, responsáveis pela transmissão da raiva ao cão doméstico e ao homem.
- Diagnóstico laboratorial dos casos suspeitos.
- Vigilância epidemiológica.
- Orientação educacional para a população em geral, a fim de esclarecer sobre o perigo da doença e seu modo de transmissão. Evitar a aproximação de animais estranhos, evitar tocar em animais feridos e não perturbá-los quando estiverem comendo, bebendo ou dormindo.

Vacina na raiva

A vacina contra a raiva se deve ao célebre microbiologista francês Louis Pasteur, que a desenvolveu em 1886. A vacina utilizada de rotina nos programas de saúde pública no Brasil é a Fuenzalida & Palacios modificada. A atividade antigênica do produto é, no mínimo, 1 unidade internacional (UI) por dose. Deve ser administrada pela via intramuscular (IM), no deltoide. Em crianças menores de dois anos pode ser administrada no vasto lateral da coxa. A região glútea não deve ser utilizada porque pode ocorrer falha no tratamento. A dose é de 1 mL, independentemente de idade, sexo ou peso do paciente. Deve ser conservada permanentemente sob refrigeração, entre 2 e 8° C.

RAIVA NO MUNDO

Aproximadamente 55.000 pessoas são acometidas de raiva humana e morrem. No Brasil, até 2003, ocorreu redução no número de casos de raiva humana. Nos anos de 2004 e 2005 houve surtos da doença, sendo o morcego hematófago o principal agressor. Foram observados casos nos municípios de Portel, Augusto Correa e Viseu no Pará e nos municípios de Godofredo Viana, Carutapera e Candido Mendes, no Maranhão, além de um caso em Sergipe.

Em 2004, uma americana infectada pela raiva foi curada com um tratamento desenvolvido por médicos de Milwaukee (EUA). O tratamento baseia-se em coma induzido eficaz e utilização de um

antiviral. Desde então, o mesmo tratamento foi repetido em outras 16 pessoas no mundo. Na literatura existe uma série de relatos comentando sobre o insucesso do protocolo em outros países.

Em 2008, no Brasil, médicos da Unidade de Terapia Intensiva do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco, em Recife, aplicaram um tratamento semelhante ao utilizado na paciente norte-americana, em um jovem de 15 anos de idade, mordido por um morcego hematófago, que evoluiu com eliminação viral e recuperação clínica.

Em 2009, artigos publicados revelam a existência de sete casos que sobreviveram à infecção do vírus rábico.

Com o sucesso no tratamento desenvolvido pelos colegas em Recife, o Ministério da Saúde decidiu reunir especialistas brasileiros em raiva no intuito de elaborar um protocolo com o objetivo de orientar a condução dos casos suspeitos de raiva humana na tentativa de reduzir a mortalidade dessa doença.

PROTOCOLO PARA TRATAMENTO DE RAIVA HUMANA NO BRASIL

Departamento de Vigilância Epidemiológica, Ministério da Saúde

Este protocolo de tratamento está recomendado para todo paciente com suspeita clínica de raiva, que tenha vínculo epidemiológico e profilaxia antirrábica inadequada.

SUSPEITA CLÍNICA DE RAIVA HUMANA

Período de incubação: variável, podendo ser de um mês a um ano, podendo atingir um período maior como já comentado anteriormente.

Pródromos: duração de 2 a 4 dias, inespecíficos: mal-estar geral, pequeno aumento de temperatura, anorexia, cefaleia, náuseas, dor de garganta, entorpecimento, irritabilidade, inquietude e sensação de angústia. Podem ocorrer hiperestesia e parestesia no trajeto de nervos periféricos próximos ao local da mordedura e alterações de comportamento.

Fase neurológica: há duas apresentações clássicas da doença: forma furiosa (relacionada principalmente a vírus transmitidos por canídeos) e a forma paralítica (associada, na maioria dos casos, a vírus transmitidos por morcegos).

Forma furiosa: manifestações de ansiedade e hiperexcitabilidade crescentes, febre, delírios, espasmos musculares involuntários, generalizados e/ou convulsões. Espasmos dos músculos da laringe, faringe e língua ocorrem quando o paciente vê ou tenta ingerir líquido (hidrofobia), apresentando concomitantemente sialorreia intensa, disfagia, aerofobia, hiperacusia, fotofobia.

Forma paralítica: ocorrem parestesias, dor e prurido no sítio da mordedura, evoluindo com paralisia muscular flácida precoce. Em geral a sensibilidade é preservada. A febre também é marcante, geralmente elevada e intermitente. O quadro de paralisia leva a alterações cardiorrespiratórias, retenção urinária, obstipação intestinal; embora se observem espasmos musculares (especialmente laringe e faringe), não se observa claramente a hidrofobia, e a consciência é preservada na maioria dos casos. Esta forma paralítica da raiva tem diagnóstico diferencial com a síndrome de Guillain-Barré.

A **disautonomia** (bradicardia, bradiarritmia, taquicardia, taquiarritmia, hipo ou hipertensão arterial) e insuficiência respiratória são as principais causas de morte, podendo ocorrer nas duas formas. Sem suporte cardiorrespiratório, o paciente evolui a óbito entre 5 e 7 dias na forma furiosa, e até 14 dias na forma paralítica.

Vínculo epidemiológico: Paciente com manifestação clínica sugestiva de raiva, **COM** antecedentes de exposição de até um ano a uma provável fonte de infecção **OU** procedentes de regiões com comprovada circulação de vírus rábico.

PROFILAXIA ANTIRRÁBICA INADEQUADA

- Paciente que não recebeu o esquema de pós-exposição antirrábico; OU
- Paciente que recebeu o esquema de pós-exposição incompleto, conforme as normas técnicas de profilaxia de raiva humana; OU
- Paciente que não recebeu o esquema de pós-exposição em tempo oportuno.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO AO PROTOCOLO

- Paciente sem histórico de febre; OU
- Paciente com histórico de doença superior a 14 dias; OU
- Paciente com doença que não tenha vínculo epidemiológico com a raiva; OU
- Paciente com profilaxia antirrábica pós-exposição completa e em tempo oportuno; OU
- Confirmada outra doença; OU
- Pacientes com doença associada grave ou incurável, ou com sequela neurológica prévia limitante, ou que o investimento terapêutico seja contraindicado.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da raiva humana apresenta uma série de dificuldades no que tange ao diagnóstico diferencial, principalmente no início dos sintomas, sendo os dados epidemiológicos de fundamental importância para que se estabeleça o diagnóstico precoce da doença.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doenças infecciosas: outras encefalites virais, especialmente as causadas por outros rabdovírus e arbovírus, enterovirose, tétano, pasteurelose por mordedura de gato e de cão, infecção por vírus B por mordedura de macaco (*Herpesvirus simiae*), botulismo, febre por mordida de rato (SODOKU), febre por arranhadura de gato (linforreticulose benigna de inoculação) e tularemia.

Doenças não infecciosas: síndrome de Guillain-Barré (SGB), encefalomielite difusa aguda (ADEM), intoxicações, quadros psiquiátricos, encefalite pós-vacinal. Merece especial atenção a SGB que tem apresentação clínica frequente em nosso meio. A forma paralítica da raiva tem progressão mais rápida que SGB, há assimetria entre o acometimento dos membros, sendo mais afetada a força muscular próximo ao local de mordedura.

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DA RAIVA

O diagnóstico laboratorial da raiva humana *ante mortem* pode ser realizado através da identificação do antígeno rábico pela técnica de imunofluorescência direta (IFD) em decalques de células de córnea (Córnea Test), na biópsia da pele da região da nuca (folículo piloso) ou da saliva.

As técnicas de biologia molecular, como o RT-PCR e a semi-nested RT-PCR representam, na atualidade, importantes instrumentos para o diagnóstico *ante mortem* a partir da saliva, do folículo piloso e do líquido cefalorraquidiano (LCR). Nenhuma das técnicas, isoladamente, apresenta 100% de

sensibilidade, mas o conjunto delas aumenta consideravelmente a probabilidade da confirmação laboratorial. Ressalta-se que o diagnóstico positivo é conclusivo, porém o diagnóstico negativo não exclui a possibilidade de raiva.

Em casos nos quais não há histórico de vacinação do paciente, a pesquisa de anticorpos no soro, através da soroneutralização (RIFFT), oferece uma importante contribuição para o diagnóstico *in vivo*. A presença de anticorpos no LCR, mesmo após vacinação, também é diagnóstica da infecção pelo vírus da raiva.

CONDUTA ANTES DE TER O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO LABORATORIALMENTE:

Conduzir todo paciente com suspeita clínico-epidemiológica de raiva humana ao serviço de referência do Estado para tratamento de raiva e em ambiente de UTI.

Providenciar precocemente acesso venoso central, sondagem vesical de demora e sondagem nasointestinal.

- Dieta: hipercalórica e hiperproteica.
- Manter o paciente normovolêmico usando soluções isotônicas.
- Suporte ventilatório: seguir as indicações clássicas; ressaltar a necessidade de vigilância quanto à possível hipersalivação.
- Sedação:
 - a. Sugere-se o uso de midazolam (0,5 a 1 mg/kg/h) associado a gentanil (1 a 2 mcg/kg/h)
 - b. Caso disponível, trocar fentanil por quetamina (0,5 a 1 mg/kg/h) – caso não tenha quetamina disponível, providenciar para uso obrigatório quando o diagnóstico for confirmado.
 - c. Evitar o uso de barbitúricos e propofol
 - d. Monitorar com escala de sedação (Ramsey IV), ou com BIS ou EEG
- Nimodipina: 60 mg via enteral de 4/4h.
- Profilaxia para TVP:
- Profilaxia de hemorragia digestiva alta: utilizar ranitidina (50 mg IV de 8/8h) ou inibidor de bomba de prótons.
- Profilaxia de úlcera de pressão.
- Objetivos terapêuticos a serem seguidos para reduzir o risco de lesão neurológica secundária:
 - a. Cabeceira elevada a 30° com cabeça centralizada em relação ao tronco; NÃO deixar de fazer a mudança de decúbito a cada três horas
 - b. PAM $\geq$ 80 mmHg
 - c. PVC = 8-12 mmHg (10-14 mmHg quando em ventilação mecânica)
 - d. Saturação periférica de oxigênio (oximetria) $\geq$ 94%
 - e. PaCO₂ = 35-40 mmHg; NÃO fazer hiperventilação
 - f. Hemoglobina $\geq$ 10g%
 - g. Natremia (Na⁺) = 140-150 mEq/L
 - h. Glicemia = 70-110 mg%; em adultos iniciar infusão venosa contínua de insulina quando Glicemia >150 mg%, conforme protocolo próprio
 - i. Manter diurese > 0,5 mL/kg/h com adequada hidratação; evitar uso de diuréticos
 - j. Aferir temperatura central (esofágica, retal ou timpânica) e manter entre 35 e 37°C com controle da temperatura ambiental, drogas e resfriamento superficial

CONDUTA APÓS CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DA RAIVA

- Manter todas as condutas anteriormente descritas e mais as relacionadas a seguir.
- Amantadina: 100 mg via enteral de 12/12 h; NÃO usar ribavirina.
- Biopterina: 80 mg via enteral de 8/8 h (disponível no Ministério da Saúde).

Os consultores do protocolo sugerem que, na vigência de deficiência de biopterina, deverá haver reposição com as seguintes doses: 5 mg/kg/dia dividido em duas tomadas por dois dias, seguido de 10 mg/kg/dia dividido em duas tomadas por dois dias, seguido de 20 mg/kg/dia dividido em duas tomadas, e manter essa dosagem por quatro a seis meses. Caso haja aparecimento ou piora de movimentos anormais, discutir com os consultores as doses de manutenção de tetraidrobiopterina (BH₄).

Em trabalho importante publicado em 2008, Willoughby e colaboradores fazem uma revisão sobre o comportamento dos vasos intracranianos na raiva humana. Afirmam que a raiva leva a um espasmo das artérias do cérebro de forma severa e que há uma deficiência de BH₄ nesses pacientes. A BH₄ tem papel importante na síntese de óxido nítrico. Dessa forma, a raiva predispõe à constrição das artérias cerebrais. Diante dessa constatação, explica-se o uso de biopterina no tratamento da raiva humana e a necessidade de sedação importante para adequado manejo do paciente crítico.

EXAMES DE IMAGEM

- Doppler transcraniano (DTC): Deverá ser realizado diariamente a partir do internamento na UTI, quando possível, para diagnóstico precoce de vasospasmo cerebral. Esse exame tem importante papel no acompanhamento do paciente com raiva dentro da Unidade de Terapia Intensiva, podendo ser determinante no estabelecimento pontual na correção e diagnóstico de disfunção vascular intracraniana.
- Ressonância nuclear magnética de encéfalo (RNM): deve-se fazer RNM com difusão (sem contraste) sempre avaliando risco-benefício do transporte.
- Tomografia computadorizada (TC): na vigência de complicações.

Complicações

- Hipernatremia ($\text{Na}^+ > 155 \text{ mEq/L}$)
- Hiponatremia ($\text{Na}^+ < 140 \text{ mEq/L}$)
- Disautonomia
- Hipertensão Intracraniana (hIC)

Caso apresente sinais inespecíficos sugestivos de HIC:

- Fazer TC sem contraste de urgência
- Solicitar avaliação neurocirúrgica
- Considerar monitorização da pressão intracraniana (PIC) com objetivos de manter PIC < 20 mmHg e PPC (PAM–PIC) > 60 mmHg
- Se PIC > 20 mmHg, fazer osmoterapia com:
 - Manitol a 20% = ataque de 0,5-1 g/kg IV em bólus; repetir a cada 15 a 30 minutos 0,25-0,75 g/kg IV mantendo osmolaridade sérica $\leq 320 \text{ mOsm/L}$; OU
 - Solução salina hipertônica a 7,5% = 2-3 mL/kg IV em 1 h
- NÃO hiperventilar (manter $\text{PaCO}_2 = 35\text{-}40 \text{ mmHg}$)
- Manter Na^+ sérico entre 150-155 mEq/L

SINAIS DE HERNIAÇÃO

- Osmoterapia (com manitol ou solução salina hipertônica – ver doses anteriormente) e hiperventilar

(PaCO₂ = 28-30 mmHg) até reverter a anisocoria.

- Realizar TC sem contraste de emergência quando estabilizado.
- Solicitar avaliação neurocirúrgica de emergência para monitoração da PIC e tratamento definitivo.

Controle do vasospasmo cerebral: quando existir vasoespasmo, deverá haver controle da pressão intracraniana (PIC) e uso do Doppler transcraniano para monitorar o vasospasmo.

Infecção: tratar de forma pontual as infecções secundárias.

Crise Convulsiva: é necessário investigar hipertensão intracraniana. Se houver convulsão, tratar com diazepínico e hidantalização (fenitoína, 20 mg/kg)

QUADRO CLÍNICO COMPATÍVEL COM MORTE ENCEFÁLICA (ME)

A raiva pode mimetizar morte encefálica, com arreflexia global e supressão de EEG ou BIS. Nesse, caso NÃO está indicada a suspensão do protocolo.

Deve-se conduzir da seguinte forma, segundo o protocolo:

Suspender sedação; fazer nova avaliação clínica e neurológica após 48 h; persistindo os sinais de ME, abrir protocolo conforme legislação vigente; deve ser feito exame de avaliação de fluxo sanguíneo cerebral ou de atividade metabólica – NÃO USAR EEG; se confirmar ME: suspender o protocolo e seguir as orientações legais; se não confirmar ME: manter o protocolo; não reiniciar sedação; reavaliar fluxo e ou metabolismo cerebral periodicamente.

O site do SUS (www.saude.gov.br/svs) fornece informações importantes sobre atendimento de enfermagem, doses pediátricas, ficha de notificação e modelo do termo de consentimento na abordagem ao paciente com raiva.

Os avanços conquistados nos últimos anos têm levado a comunidade científica a enaltecer a tecnologia moderna empregada na abordagem do paciente crítico. Entretanto, na raiva humana a vacinação é o método mais eficaz de prevenção, além de medidas de vigilância epidemiológica para atuar de forma precoce nos agravos à saúde. É imperativo o reconhecimento precoce por parte dos médicos que atuam diante da população de risco, devendo sempre ter atenção ao histórico clínico e dados epidemiológicos de suspeição da doença.

REFERÊNCIAS

Abas, A, et al. Perfil antigênico do vírus da raiva isolado de diferentes espécies de morcegos não hematófagos da região de Presidente Prudente, estado de São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 42(1):15–17.

Callaway, EM. Transneuronal Circuit Tracing with Neurotropic Viruses. *Curr Opin Neurobiol*. 2008; 18(6):617–623.

Dantas Torres, F, Valença, C, Andrade Filho, GV. First Record of *Desmodus rotundus* In Urban area from the city of Olinda, Pernambuco, Northeastern Brazil: a case report. *Ver Int Med Trop S. Paulo*. 2005; 47:107–108.

Ertl, HCJ. Novel Vaccines to Human Rabies. *PloS Negl Trop Dis*. 2009; 3:1–9.

Gury Dohmen, F, Beltrán, F. Rabies virus isolation in the salivary glands of insectivorous bats. *Rev Sci Tech*. 2009; 28(3):987–993.

Jackson, AC. Update on rabies. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15:231–327.

Johnson, N, Vos, A, Freuling, C, Tordo, N, Fooks, AR, Muller, T. *Vet Microbiol*. 2010; 142:151–159.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica, 6. ed. Brasília: MS, 2005.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. I Protocolo para tratamento de Raiva Humana no Brasil. *Epidemio. Serv. Saúde*. 2009; 18(4):385–394.

Nigg, AJ, Walker, PL. Overview, prevention, and treatment of rabies. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(10):1182–1195.

Pleasure, SJ, Fischbein, NJ. Correlation of Clinical and Neuroimaging Findings in Case of Rabies Encephalitis. *Arch Neurol*. 2005; 57:1765–1769.

Ross, KL. Fatal Encephalitis Due to Rabies Virus Transmitted by Organ Transplantation. *Arch Neurol*. 2005; 62:855–856.

Rubin, J, Willoughby, RE, Jr., Rupprecht, CE, Garcia, DC, Zohar, Z, Stamler, A. Applying the Milwaukee protocol to treat canine rabies in Equatorial Guinea. *Scand J Infec Dis*. 2009; 41(5):372–375.

Tyler, KL. Emerging Viral Infections of the Central Nervous System. *Arch Neurol*. 2009; 66(8):939–948.

Willoughby, RE, Jr., Tieves, KS, Hoffman, GM, Ghanayem, NS, Amlie-Lefond, CM, Schwabe, MJ, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(24):2508–2514.

Willoughby, RE, Opladen, T, Maier, T, Rhead, W, Schmiedel, S, Hoyer, J, et al. Tetrahydrobiopterin deficiency in human rabies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2009; 32(1):65–72.

Willoughby, RE, Roy-Burman, A, Martin, KW, Christensen, JC, et al. Generalised cranial artery spasm in human rabies. *Developments in Biologicals*. 2008; 131:367–375.

Wolfe, TJ, Torbey, MT. Management of intracranial pressure. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009; 9:477–485.

CAPÍTULO 88

Hanseníase

Marcos R.G. de Freitas

A hanseníase é uma das causas mais comuns de doença do nervo periférico em todo o mundo. Geralmente, afeta a pele e os nervos. Embora a prevalência dessa enfermidade esteja em queda, continua sendo uma relevante causa de neuropatia infecciosa em países tropicais e subtropicais. Quando não tratada, a doença é progressiva, com danos permanentes.

Em 1991, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu que até o ano de 2000 a hanseníase deveria ser eliminada. Eliminação foi definida como prevalência menor de um caso por 10.000 pessoas. Em 2002, a OMS publicou resultados com uma prevalência global inferior ao alvo estabelecido. No entanto, 15 países endêmicos permanecem com prevalência superior a um caso por 10.000 pessoas. Estima-se que 83% dos casos registrados estão concentrados em seis países: Índia, Brasil, Burma, Indonésia, Madagascar e Nepal. A Índia é responsável por cerca de 60% dos casos de hanseníase de todo mundo.

FISIOPATOLOGIA

O agente etiológico da hanseníase é um bacilo Gram-positivo denominado *Mycobacterium leprae*. É um parasita intracelular obrigatório, com tropismo pelos macrófagos e células de Schwann. Não cresce em meios de cultura artificiais. Por outro lado, multiplica-se extensivamente em ratos e gambás. Estes últimos são reservatórios ambientais para o bacilo, desempenhando importante papel no perfil epidemiológico dessa doença.

O *M. leprae* pertence ao gênero *Mycobacterium*, família *Mycobacteriaceae* e ordem *Actinomycetales*. Uma importante característica dessa bactéria é a necessidade de uma temperatura adequada para multiplicação. É incapaz de se replicar na temperatura corporal de 37°C, e o crescimento máximo ocorre com temperaturas entre 27 e 30°C, justificando a ocorrência das lesões em áreas superficiais e frias como pele, nervos, testículos e vias áreas superiores. Multiplica-se lentamente, com período de incubação em torno de cinco anos, com sintomas demorando às vezes cerca de 20 anos para surgir.

A parede celular da bactéria é muito complexa, contendo proteínas, glicolipídios fenólicos, arabinoglicanas, peptidoglicanas e ácido micólico. Uma proteína em especial é o glicolipídio fenólico 1 (PGL-I), que estimula uma resposta imunológica com a produção de IgM. Este pode ser detectado em pacientes e indivíduos saudáveis em áreas endêmicas, sugerindo que os níveis de anticorpos refletem a carga bacteriológica e a resposta ao tratamento. A medida de PGL-I pode ser utilizada para acesso a pacientes de alto risco e para monitorar o tratamento, pois deve reduzir em pacientes corretamente tratados.

O genoma do *M. leprae* já foi sequenciado. Contém 1.065 genes que codificam proteínas e 50 genes estabilizadores de moléculas de RNA. Uma importante característica dessa espécie é que mais da metade dos genes funcionais foram substituídos por genes inativos ou pseudogenes, o que resultou em alterações de vias metabólicas, especialmente catabólicas, embora o mecanismo de formação da

parede celular tenha sido preservado. Essas características peculiares são responsáveis pelo crescimento lento e incapacidade de crescer em meios de cultura.

O principal modo de transmissão é através do contato com secreções nasais de pacientes bacilíferos. Os bacilos também são eliminados através de lesões cutâneas ulceradas, urina, fezes e leite materno, porém não configuram formas de transmissão. O *M. leprae* é incapaz de atravessar pele íntegra.

Nos nervos periféricos, os bacilos apresentam elevada predileção pelas células de Schwann. Essa preferência é decorrente da ligação da micobactéria ao domínio G da cadeia alfa-2 da laminina-2, presente na lamina basal das células de Schwann. Essa laminina só está presente nos nervos periféricos. A seguir, o complexo micobactéria-laminina se combina com outras proteínas da membrana celular e intracelular, como a alfa-distroglicana, e é introduzido na célula. Uma vez dentro da célula de Schwann, a bactéria se replica lentamente. Em um determinado momento, as células T reconhecem a presença do microrganismo no interior da célula e desencadeia-se uma reação inflamatória subaguda e crônica. O resultado é o comprometimento progressivo de fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas com substituição do parênquima por tecido conjuntivo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hanseníase afeta a pele, os nervos, os olhos e o sistema reticuloendotelial, além de produzir manifestações sistêmicas.

Manifestações cutâneas

O envolvimento cutâneo é frequente, podendo ocorrer uma grande variedade de lesões. Máculas e placas são comuns, mas também surgem nódulos e pápulas. A resistência do organismo ao bacilo desempenha importante papel. Quando a reação imunológica é incompleta observa-se maior número de lesões, com distribuição difusa e assimétrica. Pacientes com resposta imunológica adequada apresentam lesões localizadas, assimétricas e em menor número.

A classificação de Ridley-Joplin, que utiliza aspectos clínicos, histopatológicos e índice bacteriológico, é basicamente cutânea e é classificada nas seguintes formas clínicas:

- Indeterminada (HI).
- Tuberculoide (HT).
- Virchowiana (HV).
- Borderline-Borderline (HBB).
- Borderline-Tuberculoide (HBT).
- Borderline-Virchowiana (HBV).

A forma indeterminada é a precursora de todas as formas clínicas da hanseníase. Pacientes apresentam uma única lesão ou poucas máculas hipopigmentadas, planas com margens geralmente maldefinidas e comprometimento variável da sensibilidade. Pode haver áreas sem alteração cutânea, apenas com distúrbios da sensibilidade. Regreda espontaneamente em 75% dos casos.

Na forma tuberculoide, a reação do organismo ao bacilo é adequada. As lesões são limitadas em sua distribuição e assimétricas. Surgem placas arredondadas ou ovais, eritematosas ou hipopigmentadas, bem definidas, margens elevadas com máxima induração nas margens e anestésicas. Com o tempo, ocorre involução central da placa. O número de lesões varia de 1 a 3.

A hanseníase virchowiana é geralmente a evolução da HI não tratada em pacientes com resposta imunológica inadequada. É uma doença generalizada com envolvimento multissistêmico, poupando apenas o sistema nervoso central. As lesões cutâneas, denominadas hansenomas, são pápulas, tubérculos, infiltrações em placas e lesões circunscritas hipopigmentares, múltiplas, bilaterais e

simétricas. Afetam pálpebras, nariz e lábios com colapamento da ponte do nariz resultando na fâcies leonina. A HV pode se iniciar apenas com infiltração, sem lesão.

Quando o indivíduo apresenta resistência elevada desenvolve a forma borderline da doença. Nesta, o paciente apresenta lesões tanto da forma tuberculoide quanto da forma virchowiana. Quando o número de lesões que se assemelha à forma HT é predominante, classifica-se como forma borderline-tuberculoide, e quando ocorre o predomínio de lesões da HV, denomina-se forma borderline-virchowiana.

Borderline-Borderline

Encontram-se muitas lesões. Algumas apresentam o aspecto de “queijo suíço”, com bordas externas maldefinidas e região central aparentemente poupada. Observam-se também lesões semelhantes às aquelas encontradas em pacientes com HT e HV, em número praticamente semelhante.

Borderline-Tuberculoide

Existem várias lesões (em média de 5 a 25) semelhantes às da HT e simétricas. A presença de lesões satélites (placas com bordas irregulares) é característica.

Borderline-Virchowiana

Esta forma clínica é caracterizada por grande número de lesões de aspectos variados. Tendem a ser menos simétricas às aquelas encontradas em HV.

Manifestações neurológicas

O acometimento neural na hanseníase é localizado em troncos nervosos e terminações nervosas cutâneas, resultando no comprometimento das funções sensitivas, motoras e autonômicas. A primeira é a mais precoce e frequente, mas formas predominantemente motoras podem ocorrer. Os nervos periféricos mais afetados são o ulnar, mediano, auricular posterior, radial superficial, fibulares comum e superficial e tibial posterior. O envolvimento desses nervos produz aumento dos mesmos, que podem se tornar dolorosos à palpação, acompanhados por alterações sensitivas e motores. A presença de alteração cutânea sobre a região de um nervo, aumenta o risco de envolvimento deste. Quando as pequenas terminações nervosas cutâneas e os nervos autonômicos são afetados ocorre hipo/anestesia e anidrose nos locais das lesões cutâneas.

Manifestações oculares

O envolvimento ocular na hanseníase é relevante devido ao risco potencial para a visão. Pode ser decorrente da invasão direta do bacilo aos olhos e anexos, inflamação secundária a reações imunológicas ou como consequência de sequelas neurológicas (lesões do V e/ou VII nervos cranianos).

A invasão direta do bacilo produz conjuntivite primária, lesões nodulares na esclera, além de envolvimento da córnea com espessamento de nervos, ceratite subepitelial nodular e hansenomas. O envolvimento da íris é frequente. Produz hansenomas miliares (lesões patognômicas) e hansenomas nodulares. O segmento posterior raramente é afetado.

Nas reações imunológicas podem ocorrer episclerite, esclerite, iridociclite aguda e catarata. Esta última é considerada a principal causa de cegueira em pacientes com hanseníase.

O acometimento dos anexos oculares resulta em entropião palpebral superior e inferior, triquíase, madarose ciliar e superciliar. Hipossecreção lacrimal manifesta-se em todas as formas clínicas da

doença, com ardor, prurido e sensação de corpo estranho. Parece ser causado por disfunção do sistema nervoso autônomo, que causa redução do reflexo de secreção da glândula lacrimal.

Manifestações otorrinolaringológicas

Manifestações otorrinolaringológicas também podem ocorrer na hanseníase. Nas formas HV e HB não tratadas ou tratadas inadequadamente, o acometimento é frequente e extenso. Nas formas HI e HT, é infrequente e localizado.

Inicialmente o nariz é acometido, com infiltração das mucosas e posteriormente surgimento de lesões nodulares. Mais tarde a infiltração se acentua, acarretando em espessamento da mucosa e obstrução nasal. Aumenta a quantidade de secreção nasal. Podem ocorrer ulcerações, devido a infecções secundárias, produzindo perfuração do septo nasal. Posteriormente surgem atrofia, fibrose de mucosa, destruição de cornetos e parte óssea endonasal. As lesões da mucosa nasal estão presentes em 80% das formas HV e HB.

Geralmente, as lesões da orofaringe são secundárias às lesões nasais e encontradas tardiamente. Lesões da laringe ocorrem em pacientes não tratados com longo tempo de doença. A fibrose secundária provoca imobilização das cordas vocais e rouquidão. Lesões ulcerativas são mais graves podendo levar à dificuldade respiratória e à morte. São encontradas em pacientes com a forma HV e HBV.

Estima-se que 80% dos pacientes apresentam envolvimento dos pavilhões auriculares. São lesões simétricas ou assimétricas, conforme a forma clínica. Podem ulcerar e resultar em infecção secundária.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Outros órgãos também podem ser afetados como ossos, linfonodos, medula óssea, músculos, órgãos sexuais, trato respiratório e digestivo. O envolvimento sistêmico quase sempre ocorre em paciente com HV, onde a falta de imunidade predispõe à proliferação do bacilo na pele e nervos, e, a partir daí, ocorre disseminação linfática e hematogênica.

As manifestações sistêmicas são decorrentes de: invasão direta do bacilo, estados reacionais e amiloidose secundária.

Na fase ativa da doença pode ocorrer aumento de órgãos abdominais internos, como fígado, baço, glândulas suprarrenais. Com a regressão da infecção, os órgãos retornam para os tamanhos prévios, restando apenas pequenas áreas de fibrose. Nos testículos, pode haver na fase de regressão da doença, atrofia do parênquima germinativo resultando em esterilidade e alteração dos caracteres sexuais. A hematopoiese é comprometida quando a medula óssea é afetada. Anemia normocítica e normocrômica é comum nos pacientes com lepra. Osteoporose e cistos ósseos podem ser encontrados.

Na hanseníase pode haver a deposição de material amiloide em diversos órgãos, porém o envolvimento renal é o mais comum e grave, resultando em síndrome nefrótica e podendo evoluir para insuficiência renal e óbito.

REAÇÕES HANSÊNICAS

Alguns pacientes com hanseníase desenvolvem eventos inflamatórios agudos, em resposta à hipersensibilidade do organismo a antígeno do bacilo, interrompendo o curso crônico e a estabilidade clinicada hanseníase. São as reações hansênicas.

De acordo com as manifestações clínicas e histopatológicas, pode-se separar as reações em dois

tipos: reação tipo 1 ou reversa e reação tipo 2.

A reação tipo 1 é devido à hipersensibilidade celular tardia do tipo IV. Desenvolve-se tipicamente em pacientes “imunologicamente instáveis” (HB, HBT, HBV). Estima-se que 30% dos pacientes com BV apresentem risco de evoluir com reação do tipo 1. Há uma aguda inflamação da pele, nervos ou ambos. Ocorre dentro dos primeiros seis meses de tratamento, mas também em pacientes não tratados. Pode estar relacionada ao estresse, infecções ou gravidez. A forma mais comum é a do tipo *upgrading*, indicando melhora da evolução da doença, em direção ao polo tuberculoide. As lesões preexistentes tornam-se mais eritematosas, edemaciadas e, às vezes, ulceradas. Podem surgir novas lesões. É frequente hipersensibilidade no local das lesões, com dor aos pequenos traumatismos. Febre, mal-estar e anorexia podem estar presentes, mas não são frequentes. Edema de face, membros inferiores e superiores são característicos. Neurite é um achado importante. É um evento agudo e grave resultando, quando não tratado, em lesão neurológica permanente, levando o paciente a riscos de deformidade. A reação do tipo 1 costuma recorrer. A reação de *downgrading* ocorre quando o tratamento ainda não foi instituído, e está associada à piora da imunidade. Indica evolução da doença para o polo virchowiano.

A reação do tipo 2 é uma desordem sistêmica, afetando muitos órgãos. Após ou durante o tratamento politerápico, ocorre a liberação de grande quantidade de antígenos e anticorpos correspondentes com a formação de complexos imunológicos. Estes se depositam no endotélio, atraem neutrófilos que são destruídos, liberando enzimas proteolíticas, favorecendo necrose fibrinoide da parede dos vasos sanguíneos. A produção de citocinas pela imunidade celular também participa. Altos níveis de fator de necrose tumoral (FNT) são encontrados no sangue de pacientes com esta reação. Ocorre em 50% dos pacientes com HV e 10% daqueles com HBV. Quanto maiores a inflamação cutânea e o índice bacteriológico, maior o risco de desenvolver a reação. A reação do tipo 2 pode ser de três tipos: eritema nodoso hansênico (ENH), eritema “polimorfo-like” (EPL) e fenômeno de Lúcio.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação da hanseníase é importante para realizar tratamento adequado, prever complicações e estabelecer prognóstico.

Além da classificação de Madri modificada por Ridley-Joppling, descrita anteriormente, outra forma de classificação divide a hanseníase em forma paucibacilar, caracterizada pela presença de menos de seis lesões e ausência de bacilo na baciloscopia, e multibacilar, caracterizado por número superior a seis lesões, com ou sem bacilo na baciloscopia.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hanseníase é clínico, e baseado na presença de pelo menos uma das seguintes características:

- Lesões hipopigmentadas ou eritematosas com perda da sensibilidade.
- Espessamento de nervos periféricos.
- Baciloscopia positiva ou presença de bacilos viáveis em material de biópsia.

Ainda que o diagnóstico seja essencialmente clínico, diversos testes laboratoriais e clínicos proporcionam suporte para o diagnóstico.

A baciloscopia é útil na classificação e manejo da doença, bem como no acompanhamento da resposta ao tratamento. Na forma paucibacilar, a baciloscopia é negativa.

O teste de Mitsuda é a mensuração da hipersensibilidade individual aos antígenos do *M. leprae*.

Existe boa correlação deste teste com o estado imunológico do paciente.

A imuno-histoquímica auxilia no diagnóstico, quando a histopatologia não é confirmatória. Resultado negativo para a coloração para neuropeptídeos é evidência indireta de lesão nervosa. É, no entanto, um exame de alto custo.

A detecção de anticorpos contra PGL-1 também pode ser utilizada, tanto para o diagnóstico desta enfermidade quanto para a detecção de contactante com alto risco de evoluir para a doença. Pacientes assintomáticos com altos valores deste anticorpo apresentam maior risco que os indivíduos soronegativos. Não é utilizado rotineiramente para o diagnóstico.

O exame histopatológico é o método “padrão-ouro” para o diagnóstico da hanseníase, com o achado de infiltrado inflamatório subagudo ou crônico, com áreas com proliferação de tecido conjuntivo, com ou sem bacilo.

A reação de cadeia de polimerização (PCR) é o teste mais sensível e específico para confirmar a presença do DNA do bacilo, podendo, entretanto, apresentar resultados tanto falsos positivos quanto falsos negativos.

TRATAMENTO

A hanseníase é uma doença curável. O tratamento iniciado em estágios iniciais pode evitar as incapacidades. As drogas de primeira linha são rifampicina, dapsona e clofazimina, em combinações. O tratamento politerápico foi instituído em 1982, devido às altas taxas de resistências às drogas. Naquela época, a resistência primária e secundária à dapsona era de 30%. Desde a instituição da terapia combinada, não há relatos de resistência bacteriana. Para formas paucibacilares, a OMS indica tratamento com dapsona e rifampicina por seis meses e para as formas multibacilares, o tratamento é rifampicina, dapsona e clofazimina por 24 meses.

Drogas de segunda linha incluem minociclina e fluorquinolonas como pefloxacin e ofloxacina.

O uso de corticoides está indicado no tratamento das neurites e das reações hansênicas. Pacientes com envolvimento dos nervos periféricos tratados precocemente obtêm melhora de 60% da função nervosa. O uso profilático do corticoide na prevenção das lesões nervosas ainda não está estabelecido, embora existam estudos que mostram benefícios naqueles com alto risco para lesão nervosa e reações hansênicas. Na reação hansênica do tipo 1, o corticoide é eficaz para reversão do quadro, ao passo que nas reações do tipo 2 pode-se usar também talidomida. Colchicina e pentoxifilina podem ser adjuvantes no tratamento.

FORMA NEURAL PURA DA HANSENÍASE

A forma neurítica pura é caracterizada pela presença de envolvimento neurológico sem lesões cutâneas. Além disso, o raspado do muco nasal e a biópsia do lóbulo da orelha devem ser negativos. A reação de Mitsuda pode ser positiva ou negativa, uma vez que nesta forma temos alterações anatomopatológicas compatíveis com o tipo tuberculoide ou o virchowiano. Cerca de 4 a 10% dos pacientes com hanseníase apresenta a forma neural pura, sendo o sexo masculino o mais afetado. Mononeurite ou mononeurite múltipla, ou mais raramente polineuropatia distal simétrica, são as apresentações clínicas mais comuns.

Mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla

Os nervos mais comumente afetados são o ulnar, fibular, mediano, radial, tibial posterior, facial e trigêmeo. A hipertrofia dos troncos nervosos é comum, sendo mais encontrada no ulnar no cotovelo, no

fibular na cabeça da fíbula, no radial no dorso do punho e no auricular posterior. Certos casos apresentam espessamento concomitante de todos esses nervos, porém é o ulnar o mais frequentemente hipertrofiado. Na lepra tuberculoide, por vezes nos deparamos com a formação de abscessos que podem fistulizar. Sendo o nervo ulnar o mais afetado, este pode ser uni ou bilateral. O comprometimento deste nervo pode ser discreto, com parestesias nos dedos anular e mínimos com leve paresia dos músculos inervados, à formação de garra, com grande amiotrofia dos músculos interósseos, da região hipotenar e anestesia dos últimos dedos e face lateral da mão. O nervo ulnar costuma estar hipertrofiado no cotovelo, podendo este espessamento ascender até a parte superior do braço. Por vezes o diagnóstico é difícil, pois outras afecções podem cursar com o acometimento deste nervo. Uma das maneiras para ter certeza do diagnóstico é a biópsia do ramo superficial deste nervo no dorso da mão, que evidencia alterações compatíveis com a hanseníase, porém nem sempre revelando a presença do bacilo. As principais alterações à biópsia são mostradas na [Tabela 88.1](#). A compressão do nervo ulnar no cotovelo (*entrapment*) é a causa mais frequente de acometimento do nervo ulnar, sendo quase que exclusiva nos países desenvolvidos. Por vezes o discrimine com a paralisia do ulnar na hanseníase é difícil, pois ambos provocam espessamento do mesmo no cotovelo e as alterações eletromiográficas são inespecíficas. Assim, a ultrassonografia veio colaborar, mostrando espessamento deste nervo acima e abaixo do cotovelo. Recentemente mostramos o acometimento isolado do nervo fibular superficial.

Tabela 88.1

Achados da biópsia do ramo superficial sensitivo dorsal do nervo ulnar. pacientes com paralisia isolada do ulnar devido à hanseníase

Alterações anatomopatológicas	Nº de casos
Perda de fibras nervosas	14
Infiltrado inflamatório	13
Fibrose (epi, peri e endoneuro)	12
Desmielinização	9
Granuloma	6
Presença do bacilo da lepra	5

As combinações de comprometimento de nervos não são raras, sendo o duplo acometimento do mediano e ulnar na mesma mão o mais frequentemente encontrado. Por vezes, a paralisia de um nervo ou mais se acompanha de paralisia facial ramuscular, isto é, só um ramo do facial. O mais frequentemente encontrado é o facial superior, provocando incapacidade para fechar o olho. Este acometimento do facial costuma ser bilateral.

Polineuropatia

Embora não tão frequente, deve ser reconhecida para precocemente iniciar o tratamento desta doença. Nas polineuropatias, as fibras mielínicas finas e as fibras amielínicas costumam ser as mais acometidas. Assim, temos polineuropatias quase que exclusivamente sensitivas. Pode ou não haver leve diminuição da força nos músculos distais, e os reflexos profundos costumam estar presentes ou diminuídos. A principal característica desta forma é a anestesia térmica e dolorosa que acomete as extremidades, das raízes dos membros para baixo ou mesmo com nível sensitivo. Devido à anestesia termodolorosa nos pés podem-se formar úlceras indolores nos pés (mal perfurante plantar). Os nervos periféricos nem sempre se encontram espessados. Essa forma de neuropatia periférica encontra-se, sobretudo, na forma virchowiana. Em nosso meio, quando diante de polineuropatia de fibras finas, sem

alterações autonômicas, afastadas outras etiologias mais comuns como o diabetes, síndrome de Sjögren, e outras, torna-se imperiosa a realização da biópsia do nervo sural. As alterações histológicas são mais compatíveis com a forma virchowiana (Tabela 88.2). A forma atáxica da polineuropatia com acometimento de fibras largas é excepcional.

Tabela 88.2

Achados histopatológicos em biópsia do nervo sural. pacientes com polineuropatia predominantemente de fibras finas

Nº	Inflamação	Fibrose	Perda de fibras	Bacilos
1	++	+++	T	+++
2	++	++	++	+
3	+++	+++	T	+++
4	+++	++	T	++
5	+++	++	T	++
6	+++	+	++	++
7	+++	+++	T	++
8	++	++	++	++
9	+++	++	T	++
10	++	++	T	++
11	+++	++	T	++
12	+++	++	T	++
13	++	++	T	+
14	++	++	T	+
15	+++	++	++	+++
16	+++	++	++	++
17	+++	++	T	+++
18	++	++	++	++
19	+++	-	+	++
20	++	-	+	++
21	++	+	++	++
22	++	+	++	++
23	++	-	++	+

+: leve, ++ Moderada, +++ Grave, T: Perda total.

Por vezes o paciente pode apresentar associação destas formas, isto é mononeuropatia mais polineuropatia ou mononeuropatia múltipla, associada à polineuropatia. Nos casos por nós estudados predominaram as mononeuropatias e dentre estas o acometimento do nervo ulnar. Em seguida vieram as polineuropatias sensitivas, e por fim as mononeuropatias múltiplas isoladas ou associadas às polineuropatias.

Neuropatias tardias pós-tratamento

Com frequência deparamos com pacientes tratados adequadamente ou inadequadamente para

hanseníase ou curados espontaneamente, que desenvolvem sintomas neurológicos variados, atribuídos ao acometimento dos nervos periféricos, como fraqueza, atrofia, parestesias e dor, e que não preenchem critérios para diagnóstico de reações hansênicas, recorrência da hanseníase ou doença não tratada. Podem exibir quadro de polineuropatia sensitiva ou mononeuropatias múltiplas. Nesses pacientes, a biópsia de nervo periférico sensitivo, mostra alterações inflamatórias, com fibrose em grau variado e sem bacilos viáveis. O tratamento com corticosteroides proporcionou melhora dos sintomas e interrompeu a evolução da doença. Essa forma de manifestação neurológica da hanseníase ainda é pouco estudada e não se conhece os mecanismos desencadeantes. Acredita-se que seja uma resposta imunológica a antígenos desconhecidos do bacilo morto.

Eletroneuromiografia

Os estudos eletroneuromiográficos têm contribuído para melhor conhecimento do acometimento dos nervos periféricos na hanseníase. São inespecíficas as alterações encontradas neste exame. A medida da velocidade de condução nervosa (VCN) motora revela lentidão nos segmentos mais afetados dos nervos. Assim, é comum encontrarmos lentificação da VCN motora do ulnar ao nível ou acima do cotovelo, do mediano no antebraço e do fibular na cabeça da fíbula. Há relatos de melhora da VCN motora com o tratamento específico da moléstia. A VCN sensitiva também é precocemente afetada. Em alguns casos, apesar de não existirem distúrbios clínicos dos nervos periféricos, as VCN motora e sensitiva podem estar alteradas. Nas polineuropatias, o sofrimento dos nervos é principalmente de natureza axonal. Assim, observamos redução das amplitudes dos potenciais de ação motor e sensitivo com pouca alteração das latências distais e da VCN. Recentemente tem sido preconizado o estudo do potencial *near nerve* como diagnóstico mais precoce das neuropatias. A eletromiografia revela distúrbios compatíveis com desnervação. Nas polineuropatias de predominância de fibras finas a neurocondução e a eletromiografia podem estar normais, o que ocorreu em 40 % de nossos casos.

Biópsia de nervo

A biópsia deve ser realizada em nervo sensitivo acometido clinicamente. Os achados morfológicos podem ser divididos em lesões intersticiais e parenquimatosas. As alterações intersticiais consistem na presença de infiltrado inflamatório no epi, peri e endoneuro, geralmente do tipo linfo-histiocitário ([Figura 88.1](#)). Essas infiltrações costumam ser discretas na forma lepromatosa e abundantes no tipo dimorfo. Alguns fascículos podem ser mais acometidos do que outros. Por vezes temos fascículos normais ao lado de outros com infiltrados inflamatórios. Na forma tuberculoide costuma haver a presença de granulomas com necrose caseosa e presença de células gigantes de Langhans ([Figura 88.2](#)). A necrose caseosa pode dar lugar à formação de abscesso. Outro achado frequente, principalmente em casos de longa evolução e em casos tratados é a fibrose ([Figura 88.3](#)), que pode estar localizada no epi, peri e endoneuro. A hanseníase é uma das doenças que mais leva o nervo à intensa fibrose.

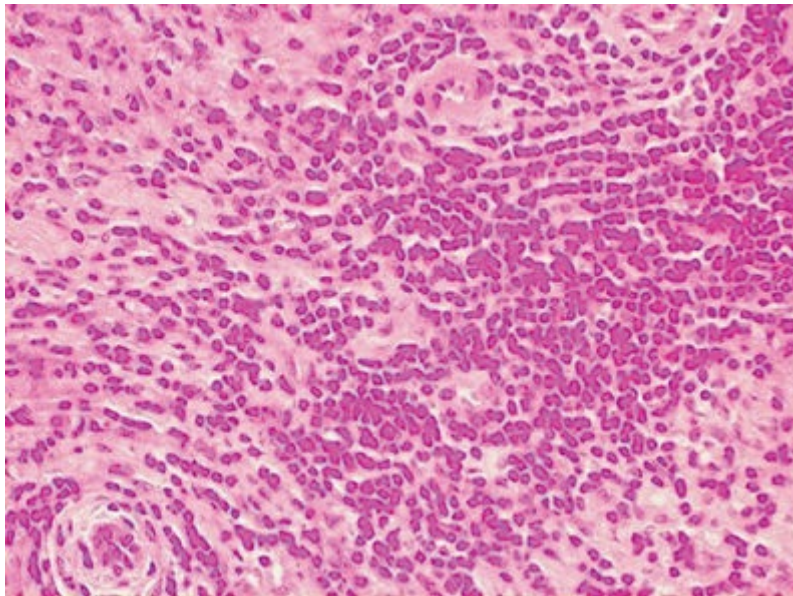


FIGURA 88.1 Fascículo nervoso com grande infiltrado inflamatório – H&E X 400.

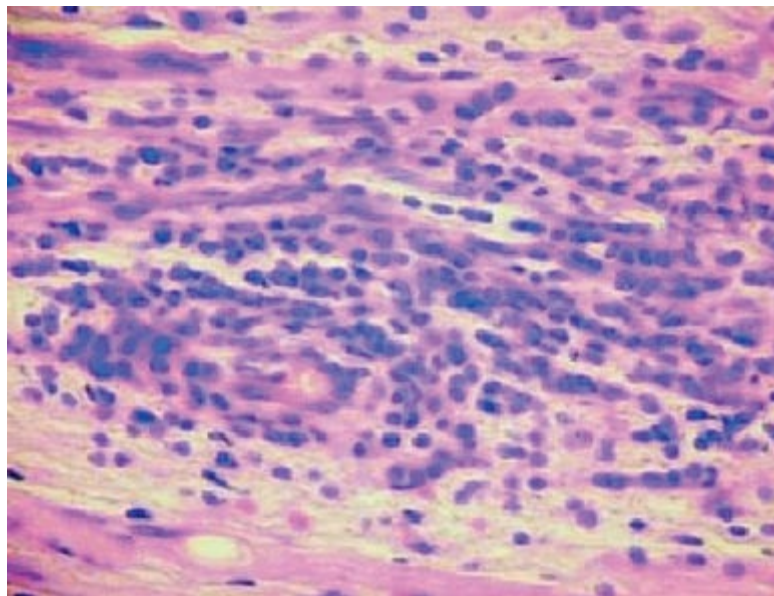


FIGURA 88.2 Infiltrado inflamatório com célula gigante de Langerhans – H&E X 400.

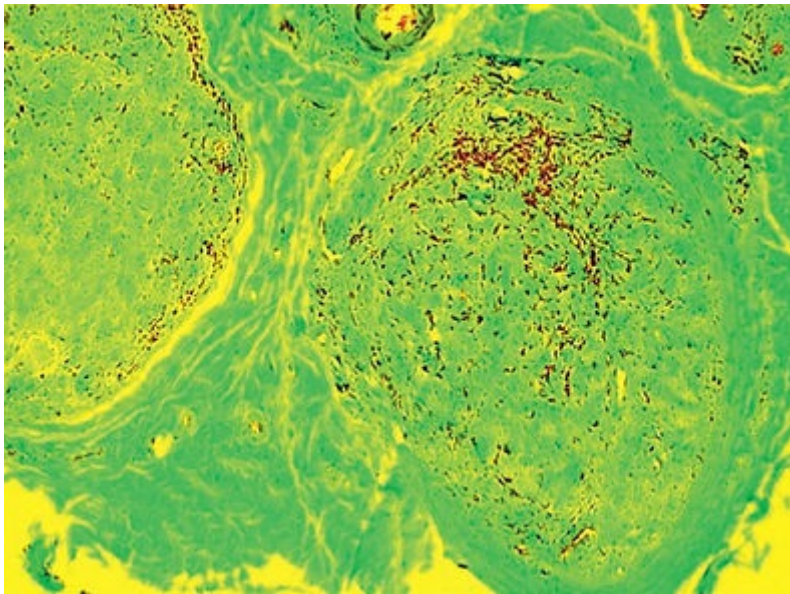


FIGURA 88.3 Fascículo nervoso fibrosado – tricômico de Gomori X 100.

As lesões parenquimatosas caracterizam-se por graus diversos de acometimento axonal ([Figura 88.4](#)). A perda de axônios não é uniforme dentro de um mesmo fascículo. Nas formas em evolução verifica-se degeneração axonal em vários estágios. O acometimento pode ser predominante nas fibras de grande ou pequeno calibre. Verifica-se também, com certa frequência, alterações da bainha de mielina com desmielinização e remielinização secundária ao envolvimento axonal.

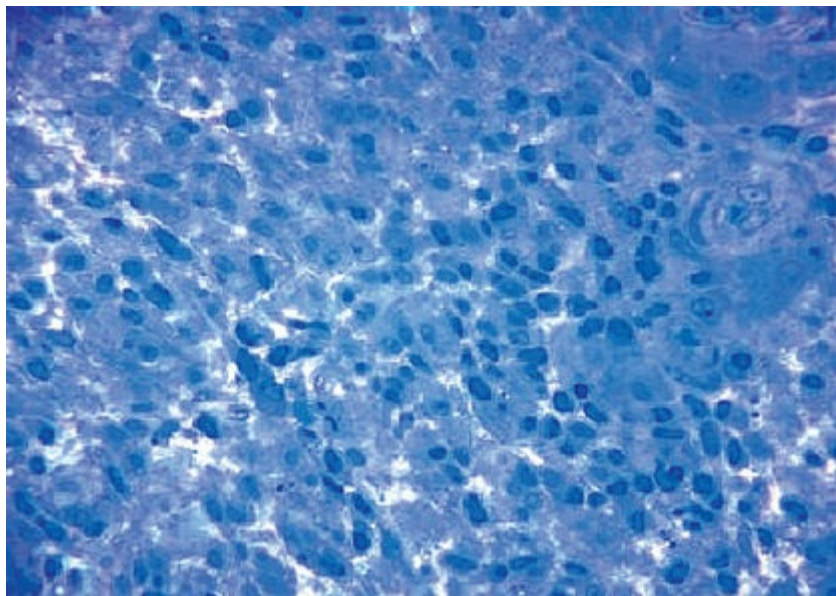


FIGURA 88.4 Fascículo nervoso com perda total de fibras – azul de toluidina X 400.

O bacilo pode ser visto em colorações especiais para o mesmo, ou em cortes semifinos. Podem estar agrupados formando globias ([Figura 88.5](#)) ou dentro de vacúolos de células perivasculares. Sua inexistência torna obrigatória sua procura à ME. Nesta é encontrado em células endoteliais, macrófagos, células de Schwann e mesmo dentro de axônios. A visualização de bacilos ocorre principalmente na forma virchowiana, onde sua presença pode ser maciça. Já na variante tuberculoide, costumam estar ausentes e, quando presentes, são em pequeno número.

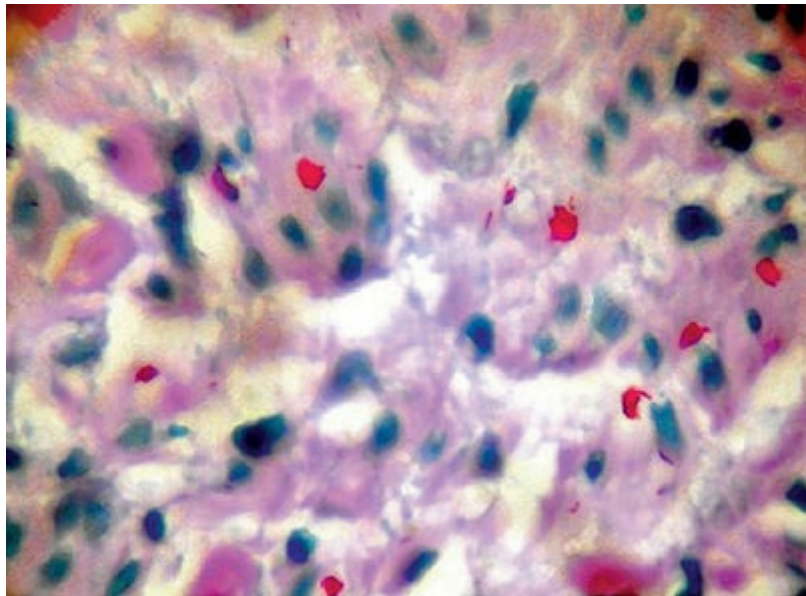


FIGURA 88.5 Presença de bacilos (globias) – WADE X 1000.

A classificação histológica é fundamentada principalmente no tipo de infiltrado inflamatório e na presença do bacilo. Nas mononeuropatias e mononeuropatias múltiplas os achados são mais compatíveis com a forma tuberculoide; nas polineuropatias há evidências da forma virchowiana com presença de grande número de bacilos.

REFERÊNCIAS

- Agrawal, A, et al. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005; 107:445–454.
- Arruda, APM, et al. Near nerve potential of sural nerve in leprosy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62:571–574.
- Britton, WJ, et al. Leprosy. *Lancet.* 2004; 363:1209–1219.
- Cardoso, F, et al. Late onset neuropathy after treatment of Leprosy. *Neurology.* 2008; S11:35.
- Chia, L, et al. Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly. A retrospective review of 100 consecutive patients. *Brain.* 1996; 119:1091–1098.
- Chimelli, L, et al. Values of nerve biopsy in the diagnosis and follow-up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of nerve studies in the detection of persistent bacilli. *J Neurol.* 1997; 244:318–323.
- De Freitas, MRG, et al. Isolated superficial peroneal nerve lesion in pure neural leprosy case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62:535–539.
- De Freitas, MRG, et al. Paralisia do nervo ulnar na lepra sem alterações cutâneas: biópsia do ramo superficial; do nervo ulnar na mão. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56:585–594.
- De Freitas, MRG, et al. Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes Study of 17 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61:542–546.

- De Freitas, MRG, et al. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: differences between entrapment and leprosy. *Neurology*. 2009; 72:S109.
- Ganapati, R. Classification of leprosy from the clinical point of view. *Lepr India*. 1976; 48:163–171.
- Ishii, N. Recent advances in the treatment of leprosy. *Dermatol Online J*. 2003; 9:5.
- Jain, S, et al. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 11(3(8)), 2009.
- Jardim, MR, et al. Pure neural leprosy steroids prevent neuropathy progression. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65:969–973.
- Lias, JJR, et al. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. *J Ultrasound Med*. 2009; 28:1201–1209.
- Lund, C, et al. Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: a study from Hyderabad, India. *Lepr Rev*. 2007; 78:369–380.
- Said, G. Infectious Neuropathies. *Neurol Clin*. 2007; 25:115–137.
- Sasaky, S, et al. Mycobacterium leprae and leprosy: A compendium. *Microbiol Immunol*. 2001; 45:729–736.
- Van Brakel, WH, et al. The INFIR Cohort Study: assessment of sensory and motor neuropathy in leprosy at baseline. *Lepr Rev*. 2005; 76:277–295.
- Van Brakel, WH, et al. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in North India. *Lepr Rev*. 2005; 76:14–34.
- Van Brakel, WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev*. 2000; 71:S146–S153.
- Walker, SL, et al. The clinical and immunological features of leprosy. *Brit Med Bull*. 2006; 77 and 78:103–121.
- WHO. Leprosy global situation Global leprosy situation. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009; 84:333–340.
- WHO. Leprosy global situation. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002; 77:1–8.

PARTE 14

Afecções Neurológicas Específicas da Infância – Casos Clínicos Ilustrativos

ESBOÇO

Capítulo 89: Afecções Neurológicas Específicas da Infância

Capítulo 90: Doença Desmielinizante na Infância

Capítulo 91: Doença Cerebrovascular na Infância e na Adolescência

Capítulo 92: Reabilitação

Capítulo 93: Erros Inatos do Metabolismo

Capítulo 94: Polineuropatias

Capítulo 95: Doenças Musculares

Capítulo 96: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Capítulo 97: Tumores da Fossa Craniana Posterior na Infância

Capítulo 98: Epilepsia e Doença Metabólica

Capítulo 99: Epilepsia no Primeiro Ano de Vida

Capítulo 100: Epilepsia na Infância

Capítulo 101: Crise Febril

Capítulo 102: Crises Não Epilépticas na Infância

Capítulo 103: Caso Clínico de Cefaleia com Déficit Motor Agudo

Capítulo 104: Autismo Infantil

Capítulo 105: Síndrome de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (STDAH)

Capítulo 106: Aspectos Neurológicos da Dislexia na Criança

Afecções Neurológicas Específicas da Infância

Ana Maria Low

O desenvolvimento do sistema nervoso se faz através de processos celulares complexos denominados citogênese, histogênese, diferenciação e crescimento.

Citogênese/histogênese é a fase de formação e elaboração dos primeiros processos neuríticos que contribuem para a emergência dos dendritos e axônios. Tem uma fase rápida que se completa nos primeiros três meses de gravidez e prossegue ao longo do primeiro ano no cerebelo. Ao nascimento, 10 bilhões de neurônios estão presentes no córtex cerebral.

Diferenciação e crescimento constituem a fase em que os neurônios aumentam de tamanho e de complexidade em relação à sua estruturação molecular. É mais acelerada da segunda metade da gestação até o nascimento, e se prolonga de forma mais lenta até a adolescência. Associações relacionadas a experiências de vida, estímulos e informações vão sendo agregadas e, isso só pode ocorrer devido à plasticidade cerebral.

Plasticidade neural é a capacidade que o sistema nervoso tem de ser moldado pela experiência. É um processo amplo, que vai desde as sutis alterações resultantes do processo de aprendizagem e memória até as respostas a lesões traumáticas e destrutivas. Compreende vários e complexos estágios, e realiza-se ao longo da vida dos neurônios objetivando o desenvolvimento natural do cérebro.

O cérebro de um recém-nascido a termo pesa 335 gramas. Os lobos frontal, parietal, temporal e occipital estão bem definidos, apresentando-se a parte posterior ao sulco pré-central mais bem desenvolvida do que a anterior. Os sulcos terciários estão parcialmente desenvolvidos, assim como as circunvoluções. As leptomeninges são transparentes e sua aderência ao cérebro não é muito firme. Em cortes sagitais e coronais a distinção entre as substâncias branca e cinzenta não é bem demarcada e, embora os ventrículos laterais sejam simétricos, eles são pouco mais largos quando comparados aos de uma criança maior. Ainda não estão mielinizados o trato olfatório e suas projeções, os hemisférios cerebelares e as fibras transversas da ponte. Estão parcialmente mielinizados os tratos óptico, espinocerebelar e corticoespinal. Devido a isso, as respostas do recém-nascido são reflexas e mediadas pelo tronco cerebral. Ao longo do primeiro ano de vida, as circunvoluções aumentam tanto em quantidade quanto em profundidade, e a mielinização progressiva vai permitindo uma diferenciação mais consistente das substâncias branca e cinzenta. O **cérebro cresce** e, com ele, as aquisições passam a ser evidentes. Os reflexos primitivos vão desaparecendo de forma gradativa, sendo substituídos pelos voluntários. Nesse processo progressivo e contínuo, observamos o ganho da marcha, da linguagem, da expressividade postural e das manifestações comportamentais, dentre outras. Interferências patológicas durante qualquer fase desse desenvolvimento podem provocar repercussões desastrosas.

Nosso objetivo nesta sessão de neuropediatria foi apresentar um número variado de patologias, que podem interferir nos mais diversos estágios do desenvolvimento infantil. Tendo como base a prática da medicina baseada em evidências, estamos trazendo a experiência dos autores, com casos clínicos que fazem parte do cotidiano, procurando mostrar um raciocínio direcionado, sinalizando a importância da

anamnese bem-feita e do exame neurológico cuidadoso. Queremos, com essa abordagem, enfatizar a necessidade do raciocínio clínico antes da solicitação dos exames laboratoriais, demonstrando que o complexo pode ser simples se obedecer a uma cronologia orientada, valorizando sinais, sintomas e informações.

Quisemos fugir do tradicional, abrir uma janela diferente dentro do universo de estudo da neurologia infantil, e esperamos que a visão que ela oferece possa ser proveitosa. Não poderíamos discutir, no número de páginas que nos foi concedido, todas as patologias neurológicas que acometem a criança desde a vida intrauterina até a adolescência. Assim, tentamos buscar patologias que permitissem abrir um leque de estudo para você, leitor. As perguntas ao final de cada discussão são uma motivação, uma busca por um pouco mais.

Estamos oferecendo um livro de consulta, de orientação prática em relação a condutas semiológicas, laboratoriais e de tratamento. Um livro que se identifica com o trabalho diário do neurologista infantil.

Encefalopatias Motoras Crônicas Estáveis

Carolina Araújo Rodrigues Funayama

Menina de 5 anos, branca, encaminhada para “diagnóstico, avaliação de crises epiléticas, aplicação de fenol em adutores das coxas para fins de higiene e gastrostomia”. Fruto da primeira gestação, pais não consanguíneos. Nasceu com 30 semanas, pesando 900 g; precisou de ventilação mecânica, recebeu alta da UTI neonatal aos 45 dias. Desde os 8 meses ocorrem movimentos de enrijecimento global em extensão, com pequena abdução em membro superior direito e rotação da cabeça para a direita por cerca de 25 segundos, com alta frequência no decorrer do dia. Realizou quatro EEG em sono medicamentoso, todos com paroxismos isolados multifocais, de baixa incidência no traçado. Fez uso de vários anticonvulsivantes, sem sucesso, e atualmente recebe fenobarbital, 7 mg/kg/dia, e topiramato, 10 mg/kg/dia. Nunca apresentou boa sucção e deglutição, aceita pouco alimento, com escape; o sono é agitado. Vem apresentando pneumonia, necessitando internações frequentes. Não tem controle de esfínteres, usa fraldas, relata constipação intestinal. Firmou o pescoço com 2 anos, e atualmente senta agarrando-se a um suporte. Recebe atendimento em serviço público de reabilitação duas vezes por semana. No exame clínico: ausência de dismorfismos, cabelos descolorados, esparsos e finos, sem alterações ao exame bucal, orofaringe, tórax e abdome. Perímetro cefálico, peso e estatura encontram-se em P5. Mostra-se irritada, sem intenção comunicativa, com hipotonia oral e sialorreia; hipoplasia óptica bilateral, não acompanha foco luminoso. Hipotonia em tronco, com acentuada escoliose. Coreoatetose em membros superiores, espasticidade e extensão em tesoura nos inferiores, com hiper-reflexia, clônus e sinal de Babinski. Ressonância magnética do encéfalo aos 2 anos de idade evidenciou redução da substância branca com alargamento moderado dos ventrículos laterais, sem alterações em cerebelo, tronco e córtex cerebral.

Questões

1. Quais são os dados importantes da anamnese e do exame físico da paciente?
2. Existem sinais na descrição que possam sugerir uma localização topográfica?
3. Qual o diagnóstico?
4. Admitindo-se o quadro estável, quais as causas a serem investigadas?
5. Admitindo-se o quadro lentamente progressivo, quais as causas a serem investigadas?
6. Os paroxismos descritos necessitam de exames adicionais?

7. Como conduzir medidas preventivas de sequelas desde o nascimento?

Respostas

1. São relevantes a cronicidade do quadro em uma criança que nasceu pré-termo de baixo peso, permanecendo com baixo ganho em crescimento e desenvolvimento, pontuando-se no exame aos 5 anos de idade quadro motor deficitário misto e crises motoras de natureza a esclarecer.
2. São indicativos de envolvimento cerebral: a falta de intenção comunicativa, os sinais elétricos corticais, a discinesia em membros superiores (núcleos da base) e a espasticidade em membros inferiores. Esta última é sinal de lesão do trato corticoespinal, com os seguintes pontos de localização prováveis, considerando nível encefálico: 1) zonas mediais motoras primárias do lobo frontal no giro pré-central; 2) zonas periventriculares comprometendo as fibras corticoespinais que se situam medialmente e adjacentes aos ventrículos laterais.
3. A hipótese diagnóstica mais provável é paralisia cerebral (PC) do tipo mista (espástica e discinética) em função do quadro aparentemente estável e provável causa não progressiva ocorrida no período pré ou perinatal, com base nos achados de ressonância magnética e fatores de risco associados à prematuridade. Trata-se de fato de uma hipótese, considerando-se que para o diagnóstico definitivo de PC é necessário o conhecimento da causa da deficiência motora, e que esta causa não seja progressiva. Quadros como esse têm sido relativamente comuns na prática clínica, quando o paciente chega tardiamente, sem documentação médica pregressa e com dificuldades no resgate de informações.

Assim, informações ainda necessárias para firmar o diagnóstico de PC nessa paciente são apontadas nos itens que se seguem, sendo assinalados em *itálico* os exames indicados.
4. Admitindo-se o quadro estável:
 - 4.1. A história da prematuridade com um período neonatal necessitando de ventilação mecânica e os achados no exame por ressonância magnética sugerem leucomalácia periventricular (LPV) ou hemorragia peri-intraventricular (HPIV) como diagnóstico etiológico mais provável. Segundo Volpe, 10% dos recém-nascidos pré-termo abaixo de 1.500g desenvolvem disfunção motora, e 50% evoluem com déficits cognitivos, comportamentais e sociais. A LPV é a patologia mais comum, ocorrendo em até 50% dos nascidos com menos de 1.500 g, e 30% destes com LPV também apresentam HPIV. A LPV tem dois componentes, um focal e o outro difuso, caracterizado por lesão dos preoligodendrócitos, astrocitose e microgliose. O acometimento dos preoligodendrócitos pode resultar em morte celular ou perda de processos celulares, comprometendo o desenvolvimento da mielinização, que apresenta, além do comprometimento periventricular ou subcortical, provável repercussão na arquitetura cortical. Tais lesões decorrem da vulnerabilidade da substância branca periventricular e subcortical a processos inflamatórios por agentes infecciosos ou ao hipofluxo sanguíneo cerebral. Além da imaturidade da autorregulação cerebral, a distribuição anatômica vascular em forma de pente para a substância branca contribui para a isquemia em zonas limítrofes em áreas periventriculares ou na transição entre substância branca e cinzenta. Em imagem por ressonância podem ser observadas como sequelas da LPV as cavitações e pontos de gliose subcorticais ou periventriculares, tornando os contornos dos ventrículos laterais irregulares, com consequente dilatação e sinais de redução da substância branca, o que pode ter ocorrido à paciente em discussão. Quanto à HPIV, a sede das lesões é a matriz germinativa celular neuronal e glial, próxima à cabeça do núcleo caudado. Sendo seu tecido mais frouxo e com parede vascular mais frágil, apresenta maior risco de rompimento, e o sangue extravasado pode se limitar ao epêndima (grau I), romper para dentro dos ventrículos (grau II) e, na sequência, dilatá-los (grau III). Pode ocorrer ainda rompimento da parede ventricular

com envolvimento parenquimal, quando se gradua como grau IV. O grau IV, no entanto, às vezes é assim denominado mesmo sem ter passado pelas fases anteriores (graus I, II e III), quando então pode ser considerado acidente vascular encefálico parenquimatoso hemorrágico. No caso de HPIV grau III, que não tenha necessitado de derivação ventriculoperitoneal, a imagem cerebral pode ser a mesma descrita no caso aqui apresentado: dilatação ventricular com redução da substância branca, que pode ter ocorrido por compensação da hidrocefalia instalada na fase neonatal devido à presença de sangue obstruindo forames e aqueduto.

Se for confirmado um desses eventos perinatais como etiologia, estará definido o diagnóstico de paralisia cerebral do tipo misto. No entanto, para o caso em discussão, são necessários mais dados para avaliar a hipótese de LPV ou HPIV neonatal, principalmente aqueles fornecidos por **ultrassonografia neonatal** precoce e tardia: as lesões da LPV podem ser vistas na fase aguda, precoce, por sinal hiperecoico também chamado *flare*, que costumam ser simétricos e distribuídos ao longo dos ventrículos laterais ou na transição entre as substâncias cinzenta e branca. Na fase subaguda, cerca de 14 dias depois (fase tardia), pode haver normalização, sinais de gliose ou cavitações ou ainda uma falsa normalidade, pois essas lesões podem evoluir isoecoicas com o parênquima. Já na HPIV, a presença de sangue é mais facilmente reconhecível pela ultrassonografia. Cabe lembrar que é a imagem cerebral o único recurso diagnóstico de EHI no pré-termo, uma vez que muitas vezes pode não ocorrer mudança no quadro clínico. O contrário acontece ao recém-nascido de termo, cujo quadro clínico costuma ser bem definido, como descrito por Sarnat e Sarnat em 1976 e por outros em anos subsequentes, o que tornou possível melhor informação sobre prognóstico (Tabela 89.1). No entanto, o diagnóstico de EHI no recém-nascido a termo não se limita à classificação da encefalopatia, necessitando haver um ou mais fatores de risco no período do parto, com origem na mãe, no feto ou no sistema uteroplacentário.

Tabela 89.1

Critérios para classificação da EHI no recém-nascido de termo e prognóstico

DADOS PARA DIAGNÓSTICO DA EHI			
	GRAU I	GRAU II	GRAU III
Estado de consciência	Normal	Torpor	Coma
Tonomuscular	Hipo ou Hipertonia	Hipotonia	Hipotonia
Reflexos	Normo ou Hiperativos	Hipoativos	Ausentes
Convulsões	< 1%	60%	80%
Recuperação	até 1 semana	variável	não relatado
Evolução para sequelas motoras (RDNM ou PC)	Sem sequelas	• 20% se exame normal até 7 dias • 80% se hipotonia além de 7 dias	100%

RDNM: retardo neuromotor, PC: paralisia cerebral.

Entre os exames com valor prognóstico para problemas motores e outras sequelas, a espectroscopia mostrou-se superior à ressonância magnética convencional quanto à especificidade, evidenciando em metanálise que recém-nascidos de termo com EHI avaliados entre um e 30 dias de vida apresentam a razão lactato/NAA com voxel em núcleos da base (*cut-off* 0,29), com 82% de sensibilidade (IC 95%: 74-89), semelhante aos 80% dados pela ressonância convencional, mas 95% de especificidade (IC 95%: 88-99) contra 76% da ressonância convencional.

Cabe ainda ressaltar que a imagem por ressonância magnética permite explorar o diagnóstico de

malformações cerebrais, que também são fatores de risco para aborto ou nascimento pré-termo, e que vêm sendo cada vez mais descritas entre as causas de paralisia cerebral.

4.2. Outro diagnóstico a ser considerado é infecção congênita do grupo TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose e herpes simples, acrescentando-se ainda a sífilis congênita), que podem levar aos sinais motores apresentados por essa paciente, bem como os achados da ressonância magnética. Dados adicionais necessários: 1) **Antecedentes sorológicos gestacionais**. 2) Presença de sinais clínicos neonatais (melhor informação médica sobre o período perinatal). 3) Ecocardiograma e audiometria ou potencial evocado auditivo de curta latência – PEAT – lembrando efeitos da rubéola congênita. Tomografia computadorizada de crânio para averiguar calcificações no parênquima cerebral.

5. Se houver dúvidas sobre a condição de sequela, os erros inatos de metabolismo devem ser incluídos como diagnóstico diferencial, admitindo-se os seguintes dados nessa paciente: 1) possibilidade de deterioração lenta, em um quadro aparentemente estável; 2) ocorrência de epilepsia de difícil controle; 3) ausência de contato com o meio. Esses três itens em conjunto, somados aos achados de escoliose, dificuldade para acompanhamento visual, sinais corticoespinais e extrapiramidais, baixa estatura, microcefalia, e ainda tendo-se em conta os achados de ressonância magnética, com sinais de pouco alargamento de ventrículos, sugerem erros como: 1) oligossacaridose entre os tipos sem fenótipo de Hurler, restando verificar: presença ou aparecimento na sua evolução, de angioceratomas (**atenção ao exame da pele**), opacificação de córnea ou perda visual de origem central (exame oftalmológico dirigido), surdez (potencial evocado auditivo de tronco – PEAT), vértebras arredondadas (radiografia simples de coluna), espessamento de válvulas cardíacas (ecocardiograma), alteração na função renal (ureia e creatinina, urina rotina – proteinúria), vacúolos em linfócitos (sangue periférico). Caso algum desses exames seja positivo, proceder à punção de medula óssea para verificação de células espumosas; ENMG pode evidenciar redução na velocidade de condução de nervo periférico. 2) deficiência de biotinidase e acidúrias orgânicas são menos prováveis por não ter havido descompensação com acidose metabólica até a referida idade (5 anos) e ausência de atrofia cortical na ressonância. No entanto, permanecendo a doença sem causa definida, observar os cabelos, que são finos e esparsos na deficiência, de biotinidase (valor de biotina e atividade da enzima no soro), e, dada a variedade de apresentação clínica, proceder à investigação de ácidos orgânicos na urina por cromatografia CGMS ou MSMS e pterinas em LCR e cultura de fibroblastos. 3. No caso em que as crises epiléticas não constituem relevância, devem ser lembradas algumas aminoacidopatias, que podem se apresentar com quadro precoce de espasticidade: defeitos de remetilação da homocisteína, que levam também à degeneração combinada de medula, portanto comprometendo trato corticoespinhal e cordões posteriores, de difícil avaliação em crianças com encefalopatias; síndrome HHH (hiperamoniemia, hiperornitinemia, homocitrulinúria) e a deficiência de arginase. Assim, é recomendável: dosagem de amônia e cromatografia de aminoácidos no plasma, LCR e urina, concentrações de homocisteína e folato no plasma. Outro grupo de doenças a ser lembrado são as neurodegenerações em decorrência do acúmulo de ferro, que cursam com quadro inicial de retardo neuromotor e progressivamente desenvolvem-se os sinais distônicos e piramidais ainda em idade antes dos 6 anos. Entre estas, a mais frequente é a deficiência da pantotenato kinase (PKAN), autossômica recessiva.

Cabe ainda ressaltar que um **segundo exame de imagem por ressonância** a um intervalo de um ou dois anos em casos aparentemente estáveis, poderá indicar se a doença é progressiva, com sinais como aumento da dilatação ventricular previamente observada, desmielinização, aumento dos sulcos e cisternas, ou ainda sinais em núcleos de base. Porém, já em um primeiro exame a **espectroscopia** poderá indicar processos ativos desmielinizantes (aumento de colina/Cr), e de perda dos mecanismos oxidativos celulares, com glicólise anaeróbia (aumento de lactato/Cr), perda ativa neuronal (baixa de

NAA/Cr), diferenciando dos processos sequelares, inativos (lactato/Cr normal, podendo permanecer NAA/Cr reduzido).

Foram, portanto, relacionados erros inatos do metabolismo com alterações que se assemelham às paralisias cerebrais, lembrando que o presente caso refere-se a uma menina, tendo-se excluído da análise os erros recessivos ligados ao cromossomo X.

6. No caso de crises de difícil controle em crianças sem caracterização de síndrome epiléptica típica, é aconselhável a realização de EEG durante o evento, preferencialmente um vídeo-EEG. Os paroxismos aqui relatados podem estar relacionados a comprometimento cortical estrutural ou de natureza metabólica, que se expressa com focos múltiplos no EEG, levando ao diagnóstico de epilepsia focal sintomática, e de difícil controle, classificando-se as crises como tônicas versivas. Nesse sentido, as medicações em uso estão bem indicadas, e um relato completo sobre as medicações anteriormente utilizadas, aliado aos dados do EEG durante a crise, são importantes para a orientação terapêutica. No entanto, a baixa incidência focal no traçado, comum a todos os EEGs realizados nessa criança, pode refletir apenas uma encefalopatia estável sequelar, sem caracterizar uma síndrome epiléptica. Nesse sentido, considerando o tipo de crises apresentadas, impõe-se aqui o diagnóstico diferencial com a síndrome de Sandifer, considerando-se que refluxo gastroesofágico (RGE) é comum em crianças com encefalopatia crônica, especialmente em lactentes, mas com alguma ocorrência ainda após os 3 anos de idade. Deve ser notada ainda a irritabilidade, presente nessa criança, que pode decorrer de RGE, que deve ser investigado. Nesse caso um EEG realizado durante a crise pode sugerir a natureza não epiléptica do evento, com ausência de atividade elétrica correspondente às crises. Uma outra condição clínica que se apresenta sem correspondência no EEG são as distonias paroxísticas, comumente em crianças contactuantes, o que não ocorre no caso em discussão.

7. Medidas de prevenção de sequelas motoras, cognitivas e de natureza psicológica desde seu nascimento incluem avaliação, procedimentos, medidas terapêuticas e seguimento nas seguintes áreas, de modo interdisciplinar: 1) Puericultura – teste do pezinho, crescimento e desenvolvimento, nutrição, metabolismo, funções cardíacas, pulmonares, gastrointestinais, renais e urológicas, processos infecciosos e imunológicos. 2) Áreas cirúrgicas – procedimentos como derivação ventriculoperitoneal, rizotomia, gastrostomia, correção de estrabismo, problemas articulares, implante coclear. 3) Oftalmologia – teste do reflexo vermelho, vigilância da retinopatia da prematuridade e infecções congênitas retinianas, distúrbios sensoriais e de motricidade ocular. 4) Ortopedia – tratamento não cirúrgico para estrabismo, ambliopia, nistagmo, baixa visão. 5) Otorrinologia – teste da orelhinha, funções de orelhas e vias nervosas periféricas e centrais; funções nasais e laringeas. 6) Fonoaudiologia – controle oral, linguagem (fala e percepção sensorial) processo de deglutição, vias alternativas de alimentação. 7) Odontologia: saúde bucal. 8) Fisioterapia – funções motoras e posturais. Terapia Ocupacional – funções psicomotoras, atividades de vida diária e lazer. 9) Psicologia – desenvolvimento afetivo e cognitivo, aprendizagem, mecanismos de proteção, manejo familiar, social e educacional. 10) Pedagogia especializada – adaptação escolar, vigilância e assistência no processo de aprendizagem. 11) Neurologia Pediátrica – assessoramento às áreas anteriormente descritas e centralização dos cuidados profissionais, responsabilidade pela conservação e informação sobre a documentação do atendimento em todas as referidas áreas, exame periódico de funções motoras, sensitivas, autonômicas e corticais cerebrais, tratamento de comorbidades neurológicas ou sequelas (epilepsia – ver capítulo sobre epilepsia na infância, referência à Epilepsia Focal Sintomática; distúrbios comportamentais em sono: verificar fatores de risco para apneia obstrutiva; distúrbios do comportamento em vigília, distúrbios do movimento, espasticidade e sialorreia).

QUESTÕES ADICIONAIS

- Por que a criança nascida pré-termo apresenta paralisia cerebral principalmente do tipo diplégico?
- Em relação a causas, quais as características das infecções estariam relacionadas à LPV?
- Para avaliar a gravidade da EHI existem marcadores bioquímicos no sangue? Quais?
- Quais as medidas terapêuticas vigentes no Brasil para a EHI neonatal?
- Quais as causas mais comuns de “hipoplasia óptica”? Por que não foi utilizado no caso aqui relatado “atrofia óptica” em vez de “hipoplasia”?
- A investigação diagnóstica transcorreu no ritmo adequado? Quais recursos médicos e de reabilitação deveriam ser antecipados para essa criança?
- Indique e justifique medicamentos para: 1) controle da espasticidade distal e de adutores das coxas; 2) controle da distonia; 3) distúrbios do sono; 4) distúrbios comportamentais em vigília; 5) sialorreia.

REFERÊNCIAS

Andiman, SE, Hhaynes, RL, Trachtenberg, FL, Billiards, SS, Folkerth, RD, Volpe, JJ, Kinney, HC. The cerebral cortex overlying periventricular leukomalacia: analysis of pyramidal neurons. *Brain Pathol.* 2010; 20:803–814.

Diamant, A, Cypel, S. *Neurologia Infantil*, 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

Florio, P, Abella, R, Marinoni, E, Di Iorio, R, Li Volti, G, Galvano, F, et al. Biochemical markers of perinatal brain damage. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010; 2:47–72.

Fonseca, LF *Manual de Neurologia Infantil*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Funayama, CAR *Anóxia neonatal e sequelas neurológicas*. Alínea, Campinas, 2005.
(www.atomoealinea.com.br)

Gupta, R, Appleton, RE. Cerebral palsy: not always what it seems. *Arch Dis Child*. 2001; 85:356–360.

Imam, SS, Gad, GI, Atef, SH, Shawky, MA. Cord blood brain derived neurotrophic factor: diagnostic and prognostic marker in fullterm newborns with perinatal asphyxia. *Pak J Biol Sci*. 2009; 12:1498–1504.

Lima, CLA, Fonseca, LF *Paralisia cerebral: neurologia, ortopedia, reabilitação*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

Mondal, N, Bhat, BV, Banupriya, C, Koner, BC. Oxidative stress in perinatal asphyxia in relation to outcome. *Indian J Pediatr*. 2010; 77:515–517.

Moura-Ribeiro, MVL, Ferreira, LS *Conduas em Neurologia Infantil*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

Moura-Ribeiro, MVL, Gonçalves, VMG *Neurologia do desenvolvimento da criança*. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.

Roka A, Azzopardi D. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. In Press Jun 2010; jun 4, in press.

Rotta, NT, Ohweiler, L, Riesgo, RS *Rotinas em Neurologia Infantil*. Artmed, Porto Alegre, 2005.

Thayyil, S, Chandrasekaran, M, Taylor, A, Bainbridge, A, Cady, Eb, Chong, WkK, Murad, S, Omar,

RZz, Robertson, NJ. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 125(2):e382–e395.

Volpe, JJ. The encephalopathy of prematurity–brain injury and impaired brain development inextricably intertwined [Review]. *Semin Pediatr Neurol*. 2009; 16:167–178.

Web Sites

Academia Brasileira de Neurologia [on-line]. São Paulo, Brasil. URL: www.abneuro.org.

LBE – Liga Brasileira de Epilepsia [on-line]. São Paulo, Brasil. URL: www.epilepsia.org.br.

Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil [on-line]. São Paulo, Brasil. URL: www.sbni.com.br.

CAPÍTULO 90

Doença Desmielinizante na Infância

Cristiane Low

L.C.R., 4 anos e 5 meses, sexo masculino, branco, natural e procedente de São Paulo. Criança filha de pais não consanguíneos, sem antecedente patológico neonatal e gestacional. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor dentro dos marcos da normalidade. Deu entrada no pronto-socorro com quadro de hemiparesia à direita de instalação subaguda, associado à sonolência. Acompanhante relatava, aproximadamente 15 dias antes da instalação do déficit motor, quadro de infecção viral com febre associado à gengivoestomatite. No exame de admissão a criança encontrava-se sonolenta, mostrava-se irritada e pouco colaborativa. Apresentava hemiparesia completa e desproporcionada à direita com força muscular grau IV em membro inferior e grau III em membro superior. À esquerda, força muscular preservada. Coordenação preservada à esquerda, e à direita avaliação prejudicada pelo déficit motor. Reflexos miotáticos exaltados à direita e vivos à esquerda. Cutâneo plantar sem resposta à direta e em flexão à esquerda. Pares cranianos sem déficit e fundo de olho normal. Ausência de sinal de irritação meníngea.

Questões

1. Quais os dados importantes da anamnese?
2. Qual a localização no sistema nervoso?
3. Quais hipóteses diagnósticas podem ser levantadas diante deste quadro clínico?

Respostas

1. Criança hígida, após quadro viral evolui com quadro neurológico subagudo com sinal neurológico focal e sinais de comprometimento encefálico.
2. Localização: Síndrome piramidal de déficit e liberação, caracterizada por hemiparesia completa e desproporcionada à direita. Topográfico: Subcortical à esquerda: Coroa radiada/cápsula interna.
3. Hipóteses diagnósticas
 - 3.a. Acidente vascular cerebral? Quadro de súbita oclusão ou ruptura dos vasos cerebrais – artérias ou veias – do que resulta uma lesão cerebral focal e déficits neurológicos de início agudo. Na infância não é raro como manifestação clínica inicial crise convulsiva, sendo também descrito déficit motor, ataxia, distúrbio da fala, distúrbio sensorial, coma etc.
 - 3.b. Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)? Trata-se de doença desmielinizante com predileção pela substância branca do SNC. Esta associada a elevada morbidade acometendo preferencialmente a população pediátrica. A apresentação clínica é polissintomática, devendo, obrigatoriamente, haver sinais de encefalopatia. A encefalopatia pode ser definida como, alteração comportamental – confusão, irritabilidade – ou alteração do nível de consciência – letargia, coma. Crises epiléticas podem se associar ao quadro, sendo considerado um dado semiológico

importante.

- 3.c. Vasculite? Processo inflamatório dos vasos – artérias ou veias – geralmente de etiologia pós-infecciosa ou imunomediada, podendo se traduzir clinicamente por alteração no nível de consciência, déficit motor, convulsão, entre outros.
- 3.d. Encefalite? Trata-se de uma inflamação no encéfalo, produzida por infecção, toxinas, processos autoimunes, entre outros. A manifestação clínica muitas vezes é de instalação aguda ou subaguda, podendo haver comprometimento significativo da consciência, ataxia, convulsão, alteração motora ou sensitiva.
- 3.f. Processo expansivo? Conforme sua localização e tipo histológico, pode manifestar-se de forma subaguda, levando a déficit motor, alteração sensitiva, alteração no nível de consciência, entre outras.
- 3.g. Crise epiléptica? Evento decorrente de descargas neuronais síncronas, excessivas e anormais que estão localizadas predominantemente no córtex neuronal. Esta atividade paroxística é usualmente intermitente e autolimitada.

Diante das hipóteses formuladas e com o objetivo de definir o diagnóstico etiológico, o paciente foi submetido a exames complementares: Líquido cefalorraquidiano: proteína 29, glicorraquia 67, célula 1, hemácia 5. Banda oligoclonal ausente; sorologias para herpes, CMV, rubéola, sarampo sem alteração; triagem sérica e urinária para erro inato de metabolismo sem alteração; triagem para doenças reumatológicas sem alteração. Ressonância magnética de crânio evidenciando focos de hipersinal em T2 e FLAIR em substância branca e mesencéfalo à esquerda (Figura 90.1).

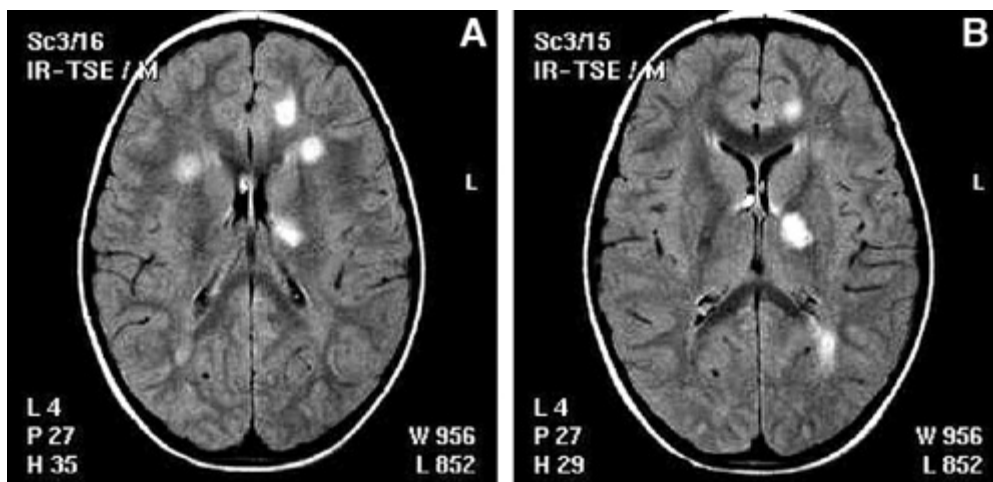


FIGURA 90.1 Ressonância magnética de crânio evidenciando focos de hipersinal em T2 e FLAIR em substância branca e mesencéfalo à esquerda.

A partir do quadro clínico apresentado e de exames complementares, foi confirmado o diagnóstico de ADEM. O paciente foi submetido a tratamento com pulso de metilprednisolona 20 mg/kg/dia por três dias. Recebeu alta, sem medicação, sete dias após o início da internação, com melhora significativa do exame neurológico. Aproximadamente quatro meses após a alta, retornou ao PS apresentando novamente hemiparesia completa à direita associada a rebaixamento importante do nível de consciência. Submetido novamente a investigação: ressonância magnética de crânio mostrava lesões com a mesma localização daquelas descritas no primeiro evento. Feito novamente pulso com metilprednisolona, agora por um período de cinco dias. Paciente evoluiu com melhora importante e completa recuperação do déficit motor.

A presença de novo surto, pode, muitas vezes, colocar em dúvida o diagnóstico de ADEM.

A encefalomielite disseminada aguda (ADEM) é uma condição inflamatória e monofásica que atinge o sistema nervoso central (SNC), devendo ter apresentação polissintomática além de comprometimento encefálico. Em algumas ocasiões pode haver um novo evento de desmielinização após o quadro inicial da doença. Para isso é importante o conhecimento de algumas situações: ADEM recorrente, ADEM multifásico (MDEM) e esclerose múltipla (EM). No primeiro, um novo evento acontece, com intervalo mínimo de três meses após quadro inicial, porém não existe envolvimento de novas áreas no sistema nervoso central (SNC). Este dado pode ser obtido tanto pelo exame neurológico como pelo exame de imagem e o evento não deverá ocorrer em vigência de tratamento com corticosteroide. No ADEM multifásico, ao contrário, o novo evento precisa acometer diferentes áreas do SNC, e isto deverá ser confirmado pelo exame neurológico ou de imagem. Assim como no ADEM recorrente, o intervalo entre o segundo evento e o início da doença deverá ser de no mínimo três meses ou, um mês após início da terapêutica específica com corticoide. Em ambos os casos, o novo evento deverá preencher critérios clínicos para ADEM, ou seja, manifestação polissintomática, além de encefalopatia. Não está claramente estabelecido se no MDEM pode haver mais de dois eventos; entretanto, acredita-se que a presença de dois ou mais episódios seja fortemente indicativo de esclerose múltipla (EM). A EM na infância corresponde a aproximadamente 5% de todos os casos de EM descritos, daí sua importância na faixa etária pediátrica. Trata-se de uma enfermidade crônica com apresentação multifásica, havendo disseminação no tempo e espaço. Embora no adulto seja frequente a apresentação monossintomática, a manifestação clínica polissintomática pode ocorrer de maneira mais frequente na faixa etária pediátrica. Encefalopatia, apesar de rara, também é descrita e pode estar presente em um primeiro episódio de desmielinização sendo mais comumente observada em crianças menores, provavelmente por uma imaturidade do SNC. Para caracterizar um quadro de EM é necessário a presença de dois eventos distintos de desmielinização no SNC, com intervalo mínimo de 30 dias. Ainda no contexto dos quadros desmielinizantes, a síndrome clínica isolada (CIS) deve ser considerada. É uma condição aguda de desmielinização do SNC, sem histórico de eventos anteriores. Pode ser mono ou polissintomática, entretanto não cursa com encefalopatia. São exemplos desta condição: mielite transversa e neurite óptica.

Diante de um primeiro quadro de desmielinização, fica muitas vezes difícil fazer a distinção entre as condições descritas sendo fundamental uma anamnese detalhada, exames complementares, além do seguimento clínico.

Em aproximadamente 70% dos pacientes com ADEM é descrito evento precipitante (vacinação ou infecção). A EM raramente se associa a infecções prévias. Estudos sugerem influência do meio ambiente, levando uma maior suscetibilidade ao quadro na infância, entre eles vírus Epstein-Barr e exposição ao fumo.

A RMC é extremamente sensível para detectar alterações da substância branca (SB), sendo um exame fundamental neste grupo de doenças. Apesar de existirem critérios radiológicos bem estabelecidos para um quadro de desmielinização aguda (ADEM) e para EM, na prática, nem sempre esta distinção é tão clara, sendo importante somar outras informações, como o líquido cefalorraquidiano e o quadro clínico, ao exame de imagem. Em EM pediátrica os critérios de Barkhof (9 lesões em T2 ou 1 lesão Gd+; 3 lesões periventriculares, 1 lesão infratentorial, 1 lesão justacortical), demonstram especificidade de 91% no diagnóstico de doença pediátrica. No ADEM, as lesões na ponderação *flair* e T2, são extensas (>1 a 2cm), multifocais, hiperintensas, bilaterais e simétricas. Preferencialmente localizadas na substância branca supra ou infratentorial. Núcleos da base e tálamo estão frequentemente envolvidos. Em situações pouco usuais, pode-se ter lesão única e extensa (>1 a 2 cm) acometendo substância branca. No MDEM, o que se observa é o surgimento de novas lesões associada ao novo evento clínico. Isso não é verdade para o ADEM recorrente, onde persistem as lesões antigas.

O LCR é outro exame importante na avaliação dessas patologias, tanto para diagnóstico na fase aguda quanto para seguimento. No ADEM está alterado em 67% dos casos, evidenciando pleocitose moderada com aumento da proteína. O aumento da fração IgG e a presença de banda oligoclonal (BO) são encontrados com mais frequência na EM, podendo aparecer de maneira transitória no ADEM.

Ainda que no momento inicial de um quadro agudo de desmielinização seja difícil definir com precisão entre ADEM, MDEM, ADEM recorrente, CIS e EM, o tratamento, na fase aguda, é o mesmo. Como primeira escolha temos a metilprednisolona, na infância a dose é de 15 a 30 mg/kg/dia, podendo ser feito por um período de 3 a 5 dias. Como opções ficam a imunoglobulina e a plasmáfêrese, sabendo que a última é tecnicamente difícil na faixa etária pediátrica e indicada somente nos casos refratários a corticosteroide. Se houver recorrência do quadro de ADEM, é importante estar atento ao possível diagnóstico de EM, pois, neste caso, existe terapêutica específica que pode retardar o surgimento de novos surtos e vem sendo utilizada com segurança em adultos. Trata-se das drogas que modificam o curso da doença, entre elas podemos citar: acetato de glatiramer, interferon- β 1a e β 1b. Essas medicações são aprovadas e bem estabelecidas para tratamento da forma surto-remissão em EM no adulto. Muitas vezes o tratamento na população pediátrica é baseado na experiência clínica com os adultos, e, mesmo sendo considerado eficaz ainda faltam estudos randomizados e duplo-cegos para esta faixa etária. O pequeno número de pacientes é o principal obstáculo para este tipo de estudo.

No caso apresentado, o diagnóstico após o primeiro surto foi de ADEM. Entretanto, com o seguimento e a presença de um segundo surto, mantendo lesões com a mesma topografia, quadro clínico semelhante associado à encefalopatia, o diagnóstico passa a ser de ADEM recorrente. Não existe, para este paciente, indicação de terapia específica com imunomoduladores, mas sim seguimento clínico rigoroso por um longo período.

QUESTÕES ADICIONAIS

- Em um primeiro surto, a presença de banda oligoclonal no líquido cefalorraquidiano na fase aguda, afasta o diagnóstico de ADEM?
- Existe diferença entre a lesão de substância branca encontrada no ADEM e na EM?
- Após surto isolado de desmielinização em uma criança com completa recuperação após o tratamento, ainda assim é importante o seguimento clínico? Por quê?

REFERÊNCIAS

- Banwll, Bb, et al. *Neurology*. 2007; 68:46–53. [2007].
- Callen, DJA, et al. *Neurology*. 2009; 72:968–973. [2009].
- Dale, RC, et al. *Brain*. 2000; 123(Pt 12):2407–2422. [2000].
- Dale, RC, Branson, JAA. *Arch Dis Child*. 2005; 90(6):636–639. [2005].
- Domingo, R, et al. *Rev Neurol*. 1999; 28(5):488–491. [1999].
- Gener, B, et al. *Rev Neurol*. 2001; 32(12):1132–1135. [2001].
- Härtel, C, et al. *Eur J Paed Neurol*. 2002; 6:327–329. [2002].
- Hung, KL, et al. *Brain Dev*. 2001; 23(1):42–45. [2001].

Hynson, JL, et al. *Neurology*. 2001; 56(2):1308–1312. [2001.].

Idrissova, ZhR, et al. *Eur J Neurol*. 2003; 10(5):537–546. [2003.].

Krupp, BLI, et al. *Neurology*. 2007; 68:1–12. [2007.].

Küker, W, et al. *Neuroradiology*. 2004; 46(6):421–426. [2004.].

Schwarz, S, et al. *Neurology*. 2001; 56(10):1313–1318. [2001.].

Shinozaki, K, et al. *Ther Apher Dial*. 2008; 12(5):401–405. [2008.].

Shinozaki, K, et al. *Ther Apher Dial*. 2008; 12(5):401–405. [2008.].

Tenembaum S, et al.; 2007; 68(16 Suppl 2): S23-36, 2007.

Yeh, EA, et al. *Neurology*. 2009; 5:621–631. [2009.].

CAPÍTULO 91

Doença Cerebrovascular na Infância e na Adolescência

Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro

CASO CLÍNICO

Menino com 2 anos e 8 meses de idade, pardo, era uma criança previamente hígida, mas, logo após pequeno trauma na região frontal do crânio, apresentou subitamente desvio da rima bucal, perda de força muscular em membros inferiores e movimentos tônico-clônicos em hemicorpo esquerdo. A mãe refere que, no início do quadro, a criança respondia aos estímulos verbais com abertura ocular, mantendo-se, no entanto, agitada. Uma hora depois, no centro de saúde de sua cidade, a criança não mais estabelecia contato com familiares e voltou a apresentar movimentos tônico-clônicos acompanhados de vômitos. Medicada com Gardenal[®] EV e Solucortel[®] EV, a crise convulsiva cessou; entretanto, em função da gravidade, foi encaminhada imediatamente para o pronto-socorro.

Antecedentes: gestação sem intercorrências; parto cesáreo a termo. No primeiro ano de vida, episódio único de otite média e anemia tratada com sulfato ferroso.

Desenvolvimento Neuropsicomotor: firmou a cabeça com 3 meses de idade, sentou com 8 meses, andou com 1 ano e 3 meses e falou com 1 ano.

Exame Físico Geral: regular estado geral, torporoso, corado, hidratado, acianótico, afebril, anictérico, PA = 170 × 80 mm Hg, padrão respiratório irregular, perfusão periférica em 2 segundos, pulsos amplos, FC = 128 bpm, FR = 32 ipm, ausculta cardíaca e pulmonar e exame abdominal, sem alterações.

Avaliação Neurológica: torporoso, Glasgow = 7 a 9, pupilas isocóricas fotorreagentes, hemiparesia esquerda, reflexos cutâneo-plantar em extensão à esquerda, agitação motora.

Questões

1. Que dados de anamnese são importantes no quadro apresentado?
2. Que dados do exame físico devem ser valorizados?
3. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico?
4. Que hipóteses diagnósticas podem ser levantadas?
5. Que exames seriam importantes para esclarecimento diagnóstico

Respostas

1. No histórico, foi relatado: dois episódios convulsivos lateralizados à esquerda.
Déficit motor em membros inferiores.
Comprometimento progressivo do nível de consciência.
2. Torpor e agitação psicomotora com padrão respiratório irregular.

Hemiparesia à esquerda, com sinal de Babinski presente.

3. Diagnóstico sindrômico: síndrome piramidal deficitário à esquerda; síndrome convulsivo lateralizado à esquerda; comprometimento do nível de consciência; distúrbio metabólico.

Diagnóstico topográfico: hemisfério cerebral direito, córtico/subcortical.

Tronco encefálico.

4. Infecção aguda do sistema nervoso central (encefalite); lesão expansiva córtico/subcortical à direita (neoplasia, hematoma); distúrbio circulatório encefálico à direita; epilepsia (manifestação inaugural).

5. Líquido cefalorraquidiano.

Exames de sangue (hemograma e rastreamento metabólico)

Imagens: tomografia de crânio, ressonância magnética do crânio, eletroencefalograma.

Resultados dos exames realizados por ocasião da internação:

1. Líquido cefalorraquidiano lombar (LCR): aspecto hemorrágico:

Leucócitos = 100/mm³; hemácias = 54.6130/mm³; glicose = 87 mg/dL; proteínas = 1825 mg/dL.

2. Glicemia: 341 mg/dL.

3. Hemograma: anemia normocrômica microcítica, leucócitos com neutrofilia e desvio à esquerda, granulações tóxicas em neutrófilos, ausência de eosinófilos, linfocitose absoluta.

4. Tomografia de crânio (TC) (15/10/1998): grande área de hemorragia intraparenquimatosa à direita e, intraventricular direita (Figura 91.1).



FIGURA 91.1 TC em lactente de 2 anos e 8 meses – AVC hemorrágico por sangramento agudo decorrente de malformação arteriovenosa. Área hiperdensa na substância branca e ventrículo lateral direito.

No dia seguinte à internação, a criança evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e da escala de Glasgow; pupilas mióticas e fotorreativas, sem abertura ocular espontânea; hemiparesia e sinal de Babinski presente à esquerda e reagindo apenas a estímulos dolorosos.

Em relação às hipóteses diagnósticas, o raciocínio foi direcionado para as possibilidades: trauma craniano com hemorragia subaracnóidea, encefalopatia infecciosa, lesão expansiva córtico/subcortical à direita (neoplasia, hematoma), acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), dissecação arterial e epilepsia.

Os profissionais do PS valorizaram a idade do paciente, o comprometimento da marcha, as crises convulsivas, e a progressiva alteração da consciência; imediatamente requisitaram os procedimentos de imagens, LCR, exame de líquidos orgânicos, com atenta vigilância clínica neurológica em UTI pediátrica. Constatada na TC e no LCR hemorragia cerebral, a equipe contabilizou o fator tempo de comprometimento lesional do encéfalo. Considerando neste paciente que, instalado o icto, os neurônios entraram em sofrimento por comprometimento do fluxo sanguíneo encefálico regional, determinando alterações metabólicas localizadas, aporte deficitário de oxigênio, e alterações energéticas envolvendo a glicose, com imediata modificação da excitabilidade na eletrogênese cerebral, determinando comprometimento da marcha, vômitos, obnubilação e manifestações epilépticas.

Em função dos achados clínico/neurológico, imagens, LCR e laboratoriais complementares, foi confirmada hemorragia intraparenquimatosa de grandes proporções à direita, e comprometimento, também, do ventrículo lateral direito, ocorrendo objetiva piora neurológica, progressiva, sendo necessário a imediata drenagem cirúrgica de hematoma intraparenquimatoso fronto-temporo-parietal direito.

Quanto ao diagnóstico diferencial, a hipótese de encefalite aguda de etiologia a ser esclarecida (virótica e bacteriana), foi descartada em função do resultado do LCR: em relação a hipótese de lesão expansiva (neoplasia, hematoma) foi identificado hematoma à direita, justificando a imediata abordagem neurocirúrgica, com progressiva recuperação sintomatológica; a manifestação epiléptica nesta criança pode ser interpretada como decorrência de múltiplos fatores associados à lesão encefálica.

EVOLUÇÃO

Aproximadamente 2 meses após o evento agudo, com a finalidade de esclarecer a etiologia do hematoma, foram indicadas e realizadas angiorressonância magnética e angiografia, tendo sido constatada malformação arteriovenosa à direita, e foi realizada com sucesso uma embolização da referida malformação.

Recebeu alta hospitalar em condições satisfatórias, com marcha instável, hemiparesia esquerda (força muscular grau IV à esquerda e grau V à direita), sendo recomendado fisioterapia, manutenção de medicação anticonvulsivante por via oral e reavaliação ambulatorial regular.

Eletroencefalograma (EEG) em 06/10/1999 pós-embolização revelou: assimetria da atividade de base, lentificação contínua, por ondas predominante delta, em hemisfério cerebral direito; espícula onda-lenta, frequentes, com reversão de fase em região frontotemporal direita.

Nova TC realizada em 28/02/2000 revelou: imagem hipodensa à direita, sem impregnação de contraste, comprometendo córtex frontal (giros pré-central, frontal superior e médio) e substância branca profunda em centro semioval, corona radiata, ínsula e cápsula externa; há, também, comprometimento da cabeça do caudato e núcleo lentiforme; diminuição das dimensões do tálamo, pedúnculo cerebral e ponte à direita (degeneração walleriana) e alargamento *ex vacuo* do ventrículo lateral direito. Os achados foram compatíveis com lesão sequelar de AVCH ([Figura 91.2](#)).



FIGURA 91.2 TC (do mesmo paciente) – evolução, após 2 anos, do AVC hemorrágico. Lesão extensa hipodensa, acometendo córtex, substância branca à direita com aumento expressivo das dimensões do ventrículo lateral direito.

Revisão angiográfica (pós-embolização): revelou ausência de malformação arteriovenosa e a avaliação do EEG: evidenciou distúrbio epileptiforme, em região frontorrolândica direita.

A criança permaneceu em atendimento ambulatorial regular para acompanhamento das condições psicocomportamentais e aprendizado geral.

Na escola apresentou distúrbio do aprendizado, alteração na escrita decorrente do comprometimento da coordenação motora fina.

Questões

1. Qual a incidência da doença cerebrovascular na infância e na adolescência?
2. Quais os fatores de risco prevalentes nas diferentes idades?
3. Existe possibilidade de recorrência?
4. A doença cerebrovascular na infância e na adolescência tem bom prognóstico?
5. Existe padronização nos ensaios clínicos e na prática clínica com protocolo internacional multicêntrico?

Respostas

A incidência da doença cerebrovascular (DCV) na infância e adolescência é de aproximadamente 8/100.000 habitantes/ano com possibilidade de óbito entre 5% e 10%, chance de recorrência em 24% e expressiva possibilidade na evolução, de sequelas motoras com maior ou menor envolvimento cognitivo e psicocomportamental.

No período neonatal a DCV ocorre em 1/4.000 nascidos vivos ao ano. O acesso aos estudos de qualidade em imagens: ultrassom (US), TC, RM, RM funcional têm facilitado a confirmação diagnóstica em recém-nascidos, lactentes, pré-escolares e escolares. Constatado o comprometimento encefálico, o profissional tem que se preocupar com a identificação de causas, e fatores de risco, muitas vezes múltiplos e concomitantes. Paralelamente, realçamos o fato relacionado com o desconhecimento a respeito de doenças pediátricas, que, em sua evolução, podem levar ao icto, com possibilidade de comprometimento isquêmico ou hemorrágico.

Atualmente o evento cerebrovascular é reconhecido: no feto (14^a semana de gestação até o desencadear do trabalho de parto); no período perinatal, ocorrendo no RN entre 28 semanas de gestação e 28 dias de vida pós-natal; e na criança, com predomínio, nos 3 primeiros anos de vida, e em adolescentes.

No feto, o icto pode ser identificado através da US, realizado no segundo e terceiro trimestres na mãe gestante ou, ainda, detectado logo após o nascimento. Nesta última condição, as imagens da US, TC e RM consolidam o comprometimento lesional, com maior frequência no território da artéria cerebral média. Se o icto tiver ocorrido entre a 22^a e a 27^a semana gestacional, pode ser identificada na RM por encefalia associada a alterações estruturais devido a erros de migração. Após a 27^a semana de gestação a agressão vascular resulta em encefalomalácia, formação de cisto e áreas de gliose.

Os fatores de risco para o icto fetal dependem de: a) condições maternas (trombocitopenia aloimune, diabetes, tratamento materno com anticoagulantes, drogas antiepilépticas e drogadição); b) fatores placentários (infarto, descolamento); c) condições fetais (gemelares, síndrome do roubo e causas não identificadas).

Em neonatos, o diagnóstico de DCV, apesar de difícil, do ponto de vista clínico-neurológico, tem sido confirmado com estudos por US transfontanelar, TC e RM.

O Doppler constitui, também, exame sensível para a avaliação do fluxo sanguíneo regional e suas alterações. No RN, o quadro clínico inicia-se com fenômenos agudos no período de 24 a 72 horas após o nascimento, caracterizado por: manifestações epiléticas, lateralizadas ou generalizadas, apneia, hiperexcitabilidade, alterações da vigilância, letargia, reflexo de sucção diminuído e hemiparesia. Quando o US é realizado dentro de 36 h do episódio agudo, é possível constatar aumento da ecogenicidade no território vascular comprometido. Atualmente, o estudo de escolha é a RM por difusão, mais sensível em casos de icto arterial de pequena extensão e profundamente situado na substância cinzenta. Assim, em neonatos, é fundamental identificar os fatores de risco que envolvem o pré-parto e intraparto (primiparidade, hipertensão arterial materna, pré-eclâmpsia, frequência cardíaca fetal anormal, cesárea de emergência, parto prolongado, extração a vácuo, anormalidades no cordão, oligodrâmnio, corioamionite, ruptura de membranas e alterações placentárias). As causas principais são: policitemia, coagulação intravascular disseminada, sepse, doença cardíaca congênita e drogas. Todavia, deve ser considerada ainda a possibilidade de alteração do lactato, anticorpos antifosfolípidos, heterozigose para o fator V de Leiden, homocistinúria, fibrinogênio, proteínas C e S e antitrombina III.

Infância.

Em relação ao quadro clínico inaugural, é importante a valorização da idade da criança na instalação do insulto. De maneira geral, se constatarem manifestações convulsivas típicas ou atípicas, associadas a modificações do comportamento e vigilância, particularmente em crianças com idade inferior a 2 anos.

As manifestações convulsivas podem ser breves ou prolongadas, lateralizadas ou generalizadas, sendo constatadas, no pós- crise, alterações motoras (hemiplegia, modificações posturais); em lactentes, que iniciaram as primeiras palavras após o fenômeno agudo, a mãe enfatiza ausência da emissão de sons.

Em crianças de idade superior a 2 anos, a suspeita diagnóstica é mais proeminente em função da queixa de cefaleia, alteração da consciência, da vigília, manifestações epiléticas, comprometimento motor, cegueira cortical, entre outras.

É preciso reconhecer que os avanços no conhecimento da fisiopatologia de inúmeras doenças pediátricas, bem como o tratamento de anormalidades sistêmicas, têm prolongado a sobrevivência de crianças e adolescentes, possibilitando, a médio e longo prazo, a instalação secundária de insultos vasculares, isquêmicos e hemorrágicos (anormalidades cardíacas adquiridas ou congênitas, dissecação da parede arterial, doença falciforme, miocardiopatia, vasculopatia, doenças metabólicas, vasculites, coagulopatias, neoplasias e leucemia, entre outras).

As anormalidades trombofílicas apresentam risco hereditário para AVCI, não raramente, causando trombose em vários membros da família.

De modo geral, a etiologia pode ser identificada em 60% dos AVCI e, em 80% dos AVCH, sendo possível ainda constatar recorrência em 27% dos pacientes.

Evolução – As constatações em pesquisas nacionais têm demonstrado comprometimento do desempenho evolutivo de crianças e adolescentes, no referente às funções intelectuais neuropsicológicas, linguagem, processamento auditivo, comportamento e rendimento acadêmico. Assim, no aprendizado da escrita, leitura, raciocínio matemático e memória a curto prazo, os pacientes com DCV apresentaram piores resultados conforme a localização da lesão, a extensão do comprometimento parenquimatoso, a idade por ocasião do insulto e com a constatação de manifestações epiléticas.

Considerações gerais – É importante a divulgação junto aos profissionais da saúde, médicos e não médicos, sobre as repercussões da DCV no transcorrer do desenvolvimento da criança, observando não somente as sequelas sensitivo-motoras, como intelectuais, acadêmicas e comportamentais.

Questões adicionais

- Quais “ictos” podem ser sinalizadores de acidente vascular cerebral na criança?
- Uma vez constatado, na criança, o AVC, qual a importância em identificar o tipo e a etiologia?
- Quais fatores da fase aguda podem interferir no prognóstico cognitivo a longo prazo ?

Atualmente, existe preocupação internacional na padronização e normatização das práticas clínicas envolvendo procedimentos terapêuticos, com a instalação de protocolo de AVC pediátrico (International Pediatric Stroke Study – IPSS).

REFERÊNCIAS

de Veber, G. Stroke and child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15:133–138.

Elias, KMIF, Santos, MFC, Ciasca, SM, Moura-Ribeiro, MVL. Processamento auditivo em criança com doença cerebrovascular. Pró-fono. *Revista de atualização científica*. 2007; 19(4):300–393.

Golomb, MR, Dick, PT, MacGregor, DL, et al. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol*. 2004; 19:493–497.

Kirkham, F, Sebire, G, Steinlin, M, et al. Arterial ischemic stroke in children. Review of the literatures and strategies for futures stroke studies. *Thromb Haemost*. 2004; 92:606–697.

Lynch, JK, Hirtz, DG, deVeber, G, et al. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002; 109:116–123.

Miller, ST, Macklin, EA, Pegelow, CH, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*. 2001; 139:385–390.

Moura-Ribeiro, MVL, Ciasca, SM, Vale-Cavalcante, M, Etechebehere, ECSC, Camargo, EE. Cerebrovascular disease in newborn infants: report of three cases with clinical follow-up and brain SPECT imaging. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57:1005–1010.

Moura-Ribeiro, MVL, Ferreira, LS, Montenegro, MA, et al. Doença cerebrovascular na infância: aspectos clínicos em 42 crianças. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57:594–598.

Moura-Ribeiro, MVL, Rocha, CM, Fernandes, WLM, et al. Meningites bacterianas agudas: complicações vasculares. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993; 51:507–510.

Oliveira, CC, Ciasca, SM, Moura-Ribeiro, MVL. Stroke in patients with sickle cell disease: clinical and neurological aspects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(1):30–33.

Oliveira, TK, Moura-Ribeiro, MVL, Ciasca, SM. Doença cerebrovascular: aquisição de linguagem em pré-escolares. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(3-B):807–813.

Ozduman, K, Pober, BR, Bames, P, et al. Fetal stroke. *Pediatr Neurol*. 2004; 30:151–162.

Papachan, J, Kirkham, FJ. Cerebrovascular disease and stroke. *Arch Dis Child*. 2008; 93:890–898.

Rodrigues, SD, Ciasca, SM, Moura-Ribeiro, MVL. Ischemic cerebrovascular disease in childhood: cognitive assessment of 15 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:802–807.

Ronchi, CMSG, Oliveira, LS, Capellini, AS, Ciasca, SM, Moura-Ribeiro, MVL. Caracterização dos achados do processamento auditivo e Fonológico em crianças com doença cerebrovascular. *Revista Neurociências*. 2005; 13(2):61–63.

CAPÍTULO 92

Reabilitação

Ivoneide Trindade

IDENTIFICAÇÃO: C.M.S. Idade atual: 8 anos e 8 meses. Sexo: masculino. Cor: branca. Data do exame: 17/05/10. Procedência: Salgueiro/PE.

HDA: Veio à consulta por apresentar dificuldade para andar, o que só consegue lentamente e com os joelhos fletidos.

ANTECEDENTES: Após gestação sem problemas, nasceu de parto normal, bastante demorado e sofrido, com duração de mais de 12 horas. Apresentação cefálica. Não chorou por ocasião do nascimento (O Apgar não foi avaliado). Logo nas primeiras horas de vida, apresentou crises convulsivas e quadro infeccioso de etiologia não esclarecida. Permaneceu no berçário por 17 dias, e, após a alta, foi encaminhado à avaliação neuropediátrica e logo depois ao tratamento fisioterápico.

A evolução neuropsicomotora foi atrasada, principalmente em relação às aquisições motoras: o controle cervical ocorreu em torno dos 12 meses, e só conseguiu sentar sem apoio aos 24. A linguagem e a interação com o meio e familiares evoluíram bem a partir dos 12 meses. Aos 4 anos de idade começou a andar com apoio, e bem mais adiante é que conseguiu a marcha independente.

EXAME CLÍNICO-NEUROLÓGICO: Estado geral satisfatório. Boas condições cognitivas; marcha independente, lenta, pesada e com flexo de joelhos; aumento de tônus muscular e hiper-reflexia nos membros inferiores (espasticidade); Thomas positivo e Galliazi negativo; pés em equino, redutíveis; membros superiores: postura livre e com boa função bilateralmente.

DADOS MAIS IMPORTANTES DA ANAMNESE: Parto muito demorado, com deficiente oxigenação ao nascer, traduzida principalmente pela ausência do choro.

DADOS IMPORTANTES DO EXAME: Dificuldade de marcha; espasticidade dos Msls; postura em pé com flexão dos joelhos (em *crouch*); pés em equino.

DIAGNÓSTICO: Sindrômico – paralisia cerebral – forma diparética espástica nível II.

Topográfico – prejuízo lesional da citologia periventricular.

CONSIDERAÇÕES

A dispareisia espástica está sempre ligada ao comprometimento lesional da substância branca subcortical e ocorre mais frequentemente quando há prematuridade. Contudo, a consequente leucomalácia periventricular também pode ocorrer em RNs a termo, principalmente, se paralelamente há um quadro infeccioso, conforme aconteceu no presente caso, justamente pela pouca maturação e grande sensibilidade daquelas estruturas à hipóxia. – O estudo da RNM geralmente mostra imagem neurorradiológica compatível.

Comumente apenas os membros inferiores estão atingidos, mas em uma pequena percentagem, também há vestígios de comprometimento motor em um dos membros superiores. Nessas circunstâncias é correto dizer: forma diparética espástica com predomínio à direita ou à esquerda, conforme mostre a semiologia do momento.

TRATAMENTO: Embora os procedimentos terapêuticos sejam praticamente comuns a todas as formas de PC, existem diferenças na indicação de uma ou outra conduta em cada uma delas.

Com relação ao paciente apresentado *supra*, alguns esclarecimentos devem ser feitos:

- A denominação PC nível I está relacionada com o grau de comprometimento motor e essa maneira de classificar, permite um grande enriquecimento no prontuário, de maneira que, mesmo sem a presença do paciente, qualquer profissional da equipe imagina a *performance* do mesmo. Corresponde à esquematização do GMFCS, a qual vai do nível I ao V. – Há detalhes importantes quanto à evolução motora, dentro de cada um dos níveis, relacionados principalmente com a idade. A título de maior praticidade, a [Tabela 92.1](#) mostra uma esquematização que fornece os principais parâmetros.

Tabela 92.1

Principais parâmetros da esquematização do GMFCS

Nível I	Anda sem limitações
Nível II	Anda com limitações
Nível III	Anda com ajuda de aditamento manual de mobilidade (muleta ou andador)
Nível IV	Grande limitação da automobildade
Nível V	É transportado em cadeira de rodas

- A espasticidade existente também pode ser avaliada pela escala de Ashworth modificada ([Tabela 92.2](#)), a qual permite mensurar a intensidade do tono muscular.

Tabela 92.2

Escala de Ashworth (Modificada)

0	Sem aumento do tono muscular
1	Leve aumento do tono muscular, manifestado por mínima resistência no final do arco de movimento
1 +	Leve aumento do tono muscular, por leve resistência em aproximadamente 50% do arco de movimento
2	Moderado aumento do tono muscular na maior parte do arco de movimento, porém os segmentos comprometidos são facilmente movimentados
3	Considerável aumento do tono muscular com movimentação passiva dificultada
4	Rigidez em flexão ou extensão

- Além do tratamento fisioterápico, o uso de órteses suropodálicas é imprescindível. Elas vão posicionar melhor os pés (que estão em equino), propiciando melhora significativa no andar. Convém notar que nessa situação a órtese deve ser articulada no nível do calcanhar, para permitir a dorsiflexão ([Figura 92.1](#)). Quando ainda não há independência na marcha, a órtese deve ser fixa, ou seja, não articulada.



FIGURA 92.1 Órtese articulada no nível do calcanhar para permitir a dorsiflexão.

Outro tipo de órtese a ser usada no caso é a cruromaleolar, dirigida à flexão de joelhos ([Figura 92.2](#)). Pode ser utilizada no momento das terapias e/ou durante o sono noturno, mas nunca durante a marcha. Se houver prejuízo funcional em um dos Ms. Ss., haverá indicação do abductor de polegar com barra ([Figura 92.3](#)). Vale lembrar a impossibilidade do uso de órteses quando existe movimentação involuntária importante, por lesão extrapiramidal, a exemplo dos pacientes corioatetoides e distônicos).



FIGURA 92.2 Órtese cruromaleolar, dirigida à flexão de joelhos.



FIGURA 92.3 Abductor de polegar com barra.

- A avaliação ortopédica está muito bem indicada no intuito de ser estudada a possibilidade cirúrgica para correção do flexo dos joelhos, o qual é consequente, principalmente, da espasticidade primária dos músculos isquiotibiais. Essa avaliação pode ser complementada pelo exame em laboratório de marcha.

IDENTIFICAÇÃO: G.R.S. Idade: 1 ano (DN 21/05/09). Sexo: masculino. Cor: branca. Data do exame: 02/06/10. Procedência: Recife/PE.

H.D.A.: Nasceu em morte aparente, com Apgar de 3 no primeiro minuto e 5 no quinto. Evoluiu nos primeiros dias com quadro infeccioso do tipo pneumônico e dois episódios de PCR. Permaneceu na UTI NN por 30 dias. Aos 6 meses de idade a avaliação pediátrica detectou um importante atraso do DNPM, e, por esse motivo, foi encaminhado ao atendimento neurológico.

ANTECEDENTES: Familiares e gestacionais: NDN. **Parto:** a termo, cirúrgico, após 72 horas de espera, na tentativa da ocorrência de parto eutócico.

EXAME CLÍNICO-NEUROLÓGICO: Bom estado geral. Interação com o ambiente e familiares atrasada em relação à idade cronológica. Razoável contactuação pelo olhar. Ainda não mantém com firmeza o segmento cefálico nem o tronco. Hipertonia acentuada dos membros, com respostas muito exacerbadas aos reflexos tendinosos. Pés com postura em equino. Ausência de balbucio. Mãos apresentando tônus muscular flutuante e sem esboço de função.

EXAMES COMPLEMENTARES: RN. – “Alterações glióticas relacionadas com hipóxia perinatal e alterações de sinal comprometendo as porções posteriores dos núcleos de base, de forma bilateral e simétrica.” **EEG** – traçado eletroencefalográfico dentro dos parâmetros de normalidade.

DIAGNÓSTICO: Sindrômico – Paralisia cerebral – forma tetraparética espástica, com componente extrapiramidal; Topográfico – comprometimento da área motora primária e de estruturas ligadas ao

corpo caloso.

CONSIDERAÇÕES: Tratando-se de um bebê de 1 ano de idade, o tratamento será baseado na **intervenção precoce**, procedimento eletivo até o segundo ano de vida, aproveitando sobretudo a fase maturativa mais maleável do sistema nervoso. Nela, partindo das modificações neuronais presentes na fase perinatal às explosões sinápticas desses primeiros tempos, o trabalho de equipe visa minimizar as possíveis sequelas neurológicas. Tanto assim que esse tipo de atuação está muito bem indicado, não só em qualquer atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, como também na assistência adequada aos RN de risco, desde o berçário.

Os profissionais envolvidos nesse tipo de trabalho são prioritariamente fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos. Desenvolvem a assistência conjunta, com base no tratamento neuroevolutivo (conceito Bobath). O enfoque é dirigido, então, ao amadurecimento dos sistemas interativos do bebê à custa dos processos de mielinização e das conexões dentríticas, o que redundará em fenômenos da neuroplasticidade do sistema nervoso e de resiliência.

A estimulação ocorre valorizando a sequência neurofisiológica do ato motor, ou seja: córtex pré-frontal (áreas de planejamento) / área motora primária (funcionalidade) / circuitos de controle (cerebelo e núcleos da base) / vias motoras descendentes / interneurônios medulares / neurônios inferiores / músculos esqueléticos.

O objetivo desse tipo de tratamento é, portanto, a adequação do tônus postural e dos padrões de movimento, através da facilitação das reações de retificação e equilíbrio. Convém lembrar que a característica principal nos casos de PC, é a atividade tônica reflexa anormal.

Nesse relato, além da indicação do tratamento neuroevolutivo, foram prescritas as órteses suropodálicas, ou goteiras, no sentido de posicionar melhor os pés, e, sobretudo, para evitar deformações. Nessa idade e até os 6 anos, é absolutamente contraindicada a indicação cirúrgica para a correção do equino. Quando esse critério é desrespeitado, há sempre recidiva, admitida em torno de 70%, e ainda desabamento futuro dos membros inferiores, na postura denominada “em *crouch*”.

Ao ser atingida a idade ideal para esse tipo de correção, a técnica eletiva é a de Strayer, a qual não realiza a abordagem diretamente no tendão de Aquiles, mas, na fáscia correspondente ao encontro dos músculos gastrocnêmios, também chamados gêmeos, livrando o solear, formadores que são em conjunto, da referida estrutura tendinosa. Sendo o caso de uma criança menor de 2 anos, sujeita nessa fase a modificações do quadro motor, não há ainda a obrigatoriedade da vinculação a um determinado nível, muito embora já seja possível pensar numa maior possibilidade em relação ao V.

Na forma de PC tetraparética espástica, não é incomum o encontro de patologias mais graves, comprometendo o estado clínico, como, complicações respiratórias e disfagias (orofaríngeas ou esofagianas), nas quais a medida terapêutica mais indicada para facilitar a ingestão, é o uso de via alimentar alternativa, por sonda nasoenteral ou através de cirurgias corretivas (gastrostomias). A avaliação da conduta é feita através do videodeglutograma e da pHmetria esofágica de 24 horas.

– Outro achado frequente é a luxação de quadril, daí ser obrigatório o estudo radiológico da bacia, pelo menos anualmente. Antes que se desenvolva o fenômeno doloroso, é indicada a cirurgia ortopédica.

A espasticidade decorrente da lesão do neurônio motor superior tem seu tratamento vinculado não só à administração de fármacos, mas também, aos bloqueios neuromusculares, e até a cirurgias de alta complexidade, a exemplo da rizotomia posterior seletiva. – O uso dos medicamentos visa à sua ação antiespástica, através de atuação central ou periférica, dependendo do comprometimento avaliado. Esses detalhes, assim como as doses recomendadas, estão explicitados na [Tabela 92.3](#). A toxina botulínica, como bloqueio neurolítico, está indicada na ausência de deformidades fixas em crianças acima dos 2 anos de idade, quando as condições imunológicas estão mais favoráveis, e, de preferência, quando a espasticidade é mais evidente em determinados grupos musculares. Ou, ainda,

se há perspectivas de maior ganho funcional para o paciente. – As doses a serem aplicadas têm ligação com a quantidade da substância ativa, mensurada em unidades, no produto farmacêutico escolhido, e também com o tamanho da musculatura a ser abordada, conforme segue:

Tabela 92.3

Medicamentos de ação entiespástica

Medicação	Local de ação	Mecanismo	Efeitos colaterais
BENZODIAZEPÍNICOS (0,12–0,8 mg/kg/d)	Medula (inibição pré-sináptica)	↑ afinidade dos receptores GABA _A ao GABA	Sedação, ↓ atenção e memória, ataxia, fraqueza, dep. física
BACLOFEN (cr. 5–30 mg/d ad. 10–60 mg/d)	Medula (inibição pré-sináptica)	Lig a-se aos receptores GABA _B	Sedação, fraqueza, ataxia, hipotensão
DANTROLENE (12 mg/kg/d)	Músculo esquelético	Inibe liberação de Ca no retículo sarcoplasmático	Fraqueza, náusea, vômito, hepatotoxicidade
AGONISTAS ADRENÉRGICOS (2–4 mg/d)	Medula	Hiperpolariza neurônios; ↓ aa. excitatórios	Hipotensão, sedação, náuseas, vômitos, hepatotoxicidade
GABAPENTINA (~300 mg/d)	Medula (?)	↑ GABA total do SNC	?

Apresentações comerciais: Botox[®] 100 U/ Dysport[®] 500 U /Prosigne[®] 100 U

Medida em unidades biológicas (U)

- Doses terapêuticas = 10 U/kg
- Músculos pequenos = 2-4 U/kg
- Músculos grandes = 3-6 U/kg

Quando há espasticidade pronunciada dos músculos adutores, é recomendável a aplicação do fenol no ponto motor, como opção para diminuir a exagerada adução (sol. aquosa entre 5% e 7,5%).

REFERÊNCIAS

Ashworth, B. Preliminary Trial of carisprodol in multiple sclerosis. *Practitioner*. 1964; 192:540–542.

Fernandes, A, Ramos, A, Casalis, MA, Hebert, SAACD – Medicina e Reabilitação. São Paulo: Artes Médicas, 2007.

Palisano, R, Rosenbaum, P, Walter, S, Wood, E, Galuppi, B, Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Develop Med and Child Neurol* 1997; 39:214–233. (www.canchild.ca)

Souza, AMC, Ferrareto, I. Fatores que interferem no prognóstico de deambulação na paralisia cerebral. *Arq Neuropsiquiatria (São Paulo)*. 1992; 50(1):80–83.

CAPÍTULO 93

Erros Inatos do Metabolismo

Mara Lucia Schmitz Ferreira Santos

Menino de 3 anos, branco, foi internado aos 5 meses de idade com hipoglicemia, hipotonia e hepatomegalia. Na história pregressa a genitora referia que a criança tinha hipotonia desde o nascimento. Com 48 horas de vida iniciou com hipoglicemia (30 mg%), e com 72 horas de vida recebeu alta da maternidade, alimentando-se adequadamente com leite materno. Novo episódio de hipoglicemia (25 mg%), com internamento na UTI, evoluiu com fígado rebaixado e taquipneia. Obteve alta novamente e evoluiu com vários episódios de hipoglicemia, segundo a mãe. Antecedentes obstétricos e gestacionais: parto cesariana, PN: 3.575 g, E: 50, PC: 33 cm, Apgar 9/10, IG: 36 semanas, mãe com 42 anos, GV, PIII, CI, AI, pais não consanguíneos. História familiar: tio paterno com intolerância a gordura e sobrinho materno com atraso do DPM, segundo a família por rubéola congênita.

EXAME FÍSICO

P: 4.500 g, percentil P 3 E: 60 cm, percentil P 10 PC: 40 cm percentil P-2DP (2%).

REG, hipoativo, acordado, palidez cutânea, hidratado, reage a estímulo doloroso e luminoso, pupilas isocóricas e RFM presente e taquipneia discreta.

Orofaringe: sp, CPP: roncos esparsos, ACV: BRNF, ausência de sopro.

Abdome: fígado com 4 cm do RCD, baço no RCE, genitália: sp.

EXAME NEUROLÓGICO

Responde a estímulos sonoros e visuais, atitude simétrica, fâscies pouco expressiva, controle discreto cervical e não senta com apoio, ausência da prova de retirada de lenço da face e da prova mão/objeto. Força muscular grau 2 em MMSS e MMII, hipotrofia muscular. Reflexos profundos 1 +/4 + em MMSS e MMII.

Sensibilidade: superficial preservada e pares cranianos normais.

Questões

1. Quais os dados de anamnese importantes neste caso?
2. Que dados do exame físico devem ser valorizados para um raciocínio diagnóstico?
3. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico deste paciente?
4. Quais hipóteses diagnósticas podem ser levantadas?
5. Quais exames devem ser solicitados para esclarecimento diagnóstico?
6. Qual o diagnóstico e no que foi fundamentado?

Respostas

1. Os dados de anamnese importantes são: hipoglicemia, hepatomegalia e hipotonia desde o nascimento.
2. Os sinais que devem ser valorizados são hipoatividade, hipotonia, hiporreflexia, taquipneia e hepatomegalia.
3. Diagnóstico síndrome: encefalopatia metabólica e o diagnóstico topográfico: cortical, neurônio motor inferior (junção mioneural) e hepático.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS (Quadro 93.1)

Temos algumas maneiras de tentar fazer o diagnóstico, uma delas é pensando no paciente com hipoglicemia persistente teríamos quatro hipóteses: glicogenoses, PHHI (hipoglicemia primária da infância), defeitos de beta oxidação dos ácidos graxos e deficiência de frutose -1,6-bifosfatase. Diante de um paciente com estes dois sintomas, hipoglicemia e hepatomegalia, pensamos em glicogenoses tipo I e III, deficiência de frutose 1-6 bifosfatase, defeitos da glicosilação (CDG-Ib) e defeito de beta oxidação dos ácidos graxos. Após termos mais um dado clínico no caso a hipotonia (miopatia) podemos pensar no conjunto dos três sintomas hipoglicemia, hepatomegalia e miopatia (hipotonia); sobriam estas patologias: glicogenose tipo I e III, e defeitos de beta oxidação dos ácidos graxos.

Quadro 93.1 Hipóteses diagnósticas

Glicogenoses

Glicogenose tipo I (Von Gierke)

Defeito enzimático da glicose-6-fosfatase, curso clínico com convulsões hipoglicêmicas, hipoglicemia recorrente com acidose, “face de boneca”, obesidade truncal, hipotonia, hepatomegalia, nefromegalia, atrofia muscular, baixa estatura e tendência a sangramento, os sintomas iniciam com 3 a 6 meses de idade, o diagnóstico se faz com aumento das transaminases, triglicerídios, ácido úrico e lactato, glicose baixa, ácidos orgânicos com presença de ácido 2-oxoglutarico.

Glicogenose tipo II (Pompe)

Deficiência da maltase ácida, não apresenta hipoglicemia, sinais clínicos de cardiomiopatia grave com hipotonia, insuficiência respiratória, geralmente no primeiro ano de vida, diagnóstico com dosagem de alfa-galactosidase em papel filtro.

Glicogenose tipo III (Cori/Forbes)

Deficiência enzimática de amilo-1,6-glicosidase, sintomas clínicos similar à do tipo I, mas “leve”, diagnóstico com dosagem enzimática (leucócitos, fibroblastos ou fígado/músculo).

Distúrbios da glicogênese

Deficiência de frutose-1,6- bifosfatase

Início de crise aguda de hipoglicemias recorrentes com acidose láctica e cetose(geralmente neonatal) com hepatomegalia (mas transaminases normais), acidose, hiperventilação, coma, convulsões e dano cerebral. Os ácidos orgânicos com presença de ácido 2-oxoglutarico.

Defeitos congênitos da glicosilação (CDG)

CDG tipo Ib, sintomas gastrointestinais (diarreia), hepatomegalia, hipoglicemia, fibrose congênita do fígado, sem retardo psicomotor e anormalidades da coagulação. O diagnóstico se faz com dosagem da isoeletrofocalização das transferrinas séricas.

Exames a serem solicitados: Exames de rotina: hemograma, Na, K, Ca, Cloro (para realizar o Anion Gap, calcula-se $(Na+K) - (HCO_3+Cl)$, quando o resultado for acima de 16 existe a suspeita de acidúria orgânica), triglicerídeos, colesterol, ácido úrico, glicemia, gasometria, TGO, TGP, gama GT, creatinina, CPK, T4, TSH, lactato, amônia. Parcial de urina, corpos cetônicos, líquido cefalorraquidiano, ecografia abdominal total, cromatografia de aminoácidos no plasma e ácidos orgânicos na urina, ENMG e VCNSeM, RMN de crânio

Diagnóstico: Defeito de betaoxidação de ácidos graxos:

DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA DE ACIL-COA DESIDROGENASE (ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO II)

Exames que fundamentaram o diagnóstico: hemograma: infecção grave, hipoglicemia, acidose metabólica grave, hiperamonemia moderada, corpos cetônicos na urina: negativo. Acidemia orgânica devido ao aumento do ácido láctico, glutárico, isobutírico e isovalérico, perfil de acilcarnitinas com aumento do C4, C6, C8 e C10, RMN de crânio com espectroscopia mostrando lactato elevado.

DISCUSSÃO

Somente nos últimos anos houve maior conhecimento da deficiência múltipla de acil-CoA Desidrogenase (acidúria glutárica tipo II) MDD. Trata-se de um defeito molecular, que envolve o transporte de elétrons na mitocôndria, para a síntese do trifosfato adenosina relacionada também com defeito na cadeia respiratória, oxidação de ácidos graxos e na cadeia lateral composta de: transporte de elétrons, flavoproteína, e de ubiquinona oxidoredutase

A deficiência múltipla de acil-Coenzima A pode-se apresentar com três fenótipos clínicos: 1) forma neonatal severa precoce com anomalias congênitas; 2) forma neonatal severa sem anomalias congênitas; 3) forma mais leve, de início mais tardio.

A hipotonia pode ser tão severa que pode sugerir muitas vezes uma doença neuromuscular ([Quadro 93.2](#)). Em prematuros ocorre com maior frequência e começa nas primeiras 24 a 48 horas de vida com estupor, taquipneia, vômitos, hipotonia, convulsões. Hepatomegalia, rins policísticos, dismorfia facial e odor de pés suados, são outros sinais presentes. Há acúmulo de gordura no fígado, rim e miocárdio e, no cérebro se observa displasia cortical focal, disgenesia corpo caloso, hipoplasia lobo temporal, sinal anômalo em gânglios da base e substância branca periventricular, hipoplasia vermis cerebelar.

Quadro 93.2 Doenças neuromusculares

1. Hipotonia primária

Doenças neuromusculares: neurônio motor periférico (amiotrofia espinhal infantil tipo I e II), polineuropatias hereditárias sensitiva e motora; junção mioneural: miastenia, botulismo e miopatias. Distrofia muscular congênita.

2. Hipotonia secundária

Cerebral não progressiva: malformação do SNC, infecções congênitas, encefalopatia anóxico-isquêmica, infarto periventricular, hiperbilirrubinemia, cromossomopatias e drogas administradas à mãe.

Cerebral progressiva: encefalopatia metabólica, peroxissomias, síndrome de

hipoglicosilação das proteínas (CDG), galactosemia, hipotireoidismo congênito.

A investigação laboratorial mostra acidose metabólica severa, hiperamonemia moderada, acidemia orgânica: ácido glutárico, isobutírico e isovalérico, acilcarnitinas elevadas e lactato elevado na RMN de crânio com espectroscopia.

Tratamento: evite o jejum > 8-12 horas, refeições frequentes (preferencialmente com pouca gordura, rica em carboidratos), intervenção precoce em gastroenterites etc. Na fase aguda altas doses de glicose i.v. (7-10 mg/kg/min), se necessário adicione insulina, mantenha glicose sanguínea em 5,5 mmol/L (100 mg/dL). Glicose em excesso pode aumentar acidose láctica.

Não administre lipídeos intravenosos. Forneça triglicerídeos de cadeia média (TCM)

Suplementação com carnitina 50 a 100 mg/kg/dia e riboflavina 150 a 200 mg/dia. É importante lembrar que uma infecção pode desencadear o início de um erro inato metabólico ou exacerbar o quadro, e que sempre, na vigência de hipoglicemia, a solicitação de corpos cetônicos na urina precisa ser realizada, pois na sua ausência o defeito de betaoxidação deve ser lembrado.

QUESTÕES ADICIONAIS

- Quais as características clínicas da doença de POMPE ou glicogenose tipo II?
- Qual o defeito de betaoxidação, mais comum dentre eles que faz hipoglicemia, convulsões e parada cardiorrespiratória (morte súbita)?
- Qual é a patologia que inicia no período neonatal, após a ingesta de leite, e cursa com hipoglicemia, vômitos, diminuição do ganho de peso, icterícia e catarata?
- Qual a encefalopatia mitocondrial que cursa com epilepsia mioclônica, com “fibras vermelhas rotas” (RRF), miopatia, neuropatia e demência progressiva?

REFERÊNCIAS

Fernandes, J, Saudubray, JM, Van den Berghe, G, Walter, JH. Inborn metabolic diseases, 4. ed., Philadelphia: Springer; 2006:12. [13, 176-180.].

Olsen, RKJ, Olpin, ES, Andresen, BS, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain*. 2007; 130(Pt 8):2045–2054. [Aug].

Rosemberg, S. Neuropediatria – Sergio Rosemberg, 2. ed., São Paulo: Sarvier; 2010:366–368.

Volpe, JJ. Neurology of the Newborn, 5. ed., Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:707–708.

Zschocke J, Hofmann GF. Vademecum metabolicum – Manual de Pediatria Metabólica. Edição em Língua Portuguesa, 2007.

CAPÍTULO 94

Polineuropatias

Vanessa van der Linden

Paciente do sexo feminino, previamente hígida, internada com história de duas semanas de evolução, iniciada com dor nos membros inferiores, que evoluiu para fraqueza nos membros inferiores e progrediu para membros superiores. Houve piora progressiva do déficit de força, com perda da marcha em 8 dias. No interrogatório sintomatológico, referia diarreia 2 semanas antes das queixas atuais. Após o internamento não houve progressão dos sintomas.

Ao exame apresentava déficit de força nos quatro membros de predomínio distal, com hipotonia e reflexos profundos abolidos; lasêgue era positivo. Os nervos cranianos não mostravam alterações.

Questões

1. Que dados de anamnese e exame físico são importantes no quadro apresentado?

A paciente apresenta um quadro de paralisia flácida, arreflexica, com apresentação subaguda, sem evidência de comprometimento do SNC.

2. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico desta paciente? Diante de um quadro de paralisia flácida aguda ou crônica dos membros, sem sinais de comprometimento encefálico, devemos pensar em comprometimento da unidade motora, que é composta pelo motoneurônio inferior, nervo periférico, junção neuromuscular e músculo. A paralisia flácida também pode ocorrer nas lesões medulares, porém geralmente acompanhada de sinais de disfunção medular, como nível sensitivo e distúrbio esfinteriano.

Localizando a lesão na unidade motora e definindo o diagnóstico sindrômico como síndrome da unidade motora, torna-se necessária a realização de exames complementares para precisão diagnóstica. Para tal, é importante o conhecimento do diagnóstico diferencial.

3. Que hipóteses diagnósticas podem ser levantadas diante do quadro apresentado?

- Polirradiculoneuropatia aguda (síndrome de Guillain-Barré).
- Outras polineuropatias.
- Infecções por enterovírus.
- Miosite infecciosa aguda.
- Bloqueio neuromuscular.

4. Quais exames laboratoriais podem ser solicitados para esclarecimento diagnóstico?

Com base no diagnóstico diferencial apresentado e para melhor definição do quadro clínico da paciente, devemos solicitar inicialmente um exame de LCR, eletroneuromiografia e creatinofosfoquinase. Se persistirem dúvidas, podem ser realizados exames de imagem.

A paciente realizou exame de LCR, evidenciando elevação das proteínas com número de células e glicorraquia normais; a ENMG foi compatível com polirradiculoneuropatia desmielinizante; e a CPK foi normal. Não foram realizados exames de imagem.

5. Qual o diagnóstico da paciente?

Síndrome de Guillain-Barré (SGB).

A **síndrome de Guillain-Barré** é uma polirradiculoneuropatia autoimune, caracterizada clinicamente pela presença de uma paralisia flácida com arreflexia, comprometimento sensitivo variável e elevação das proteínas no LCR.

A SGB pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequente em adultos acima dos 40 anos. Apresenta-se de forma esporádica, com distribuição uniforme ao longo dos meses, à exceção do norte da China, onde ocorre de forma epidêmica no verão. Os sexos masculino e feminino são igualmente afetados, porém alguns estudos relatam um discreto predomínio no sexo masculino.

A incidência global da SGB é de um a dois casos por 100.000 habitantes. Nas crianças, abaixo de 15 anos, a incidência é de 0,4 a 0,6 por 100.000 no Brasil e 0,2 a 0,5 nos Estados Unidos.

Aproximadamente 60% a 75% dos casos relatam antecedentes de doença infecciosa aguda, geralmente do tipo viral inespecífica, frequentemente do trato respiratório ou gastrointestinal, e também de outras infecções, como a produzida pelo vírus da imunodeficiência humana, o citomegalovírus, o vírus de Epstein-Barr, o herpes-zóster, o vírus da hepatite e a infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae*. A infecção pelo *Campylobacter jejuni*, geralmente com quadro diarreico, é uma das causas infecciosas bacterianas mais comuns, que precedem a SGB.

O quadro clínico da SGB caracteriza-se pela presença de paralisia flácida, arreflexia, afetando inicialmente os membros inferiores, com curso ascendente para membros superiores e musculatura torácica; o déficit costuma ter predomínio distal e ser simétrico. Paralisia da musculatura respiratória é uma complicação comum e 20% dos pacientes com SGB necessitam de assistência ventilatória. Ataxia levando à alteração da marcha, com provável origem sensitiva, não é incomum e pode ser sintoma inicial. As parestesias e as disestesias podem estar presentes e também são distais; a dor, de origem neuropática ou radicular, é referida em 50% dos casos, podendo ser um sintoma inicial importante e causa de irritabilidade na criança. O comprometimento de nervos cranianos é observado em 30% a 50% das crianças com SGB, sendo o envolvimento do VII nervo, o mais frequente. O comprometimento dos nervos bulbares costuma ser ocasional, causando disfagia e disartria. O envolvimento do sistema nervoso autônomo pode estar presente, responsável por sinais e sintomas, como: hipertensão ou hipotensão arterial, arritmias cardíacas, sudorese, rubor e distúrbios da bexiga e íleo. Retenção ou incontinência urinária podem estar presentes em cerca de 10% dos casos da SGB.

O curso clínico se caracteriza por uma fase inicial de progressão dos sintomas, com duração de 10 a 30 dias. Após essa fase, segue-se a fase de platô e, posteriormente, a de recuperação que pode durar semanas a meses.

O diagnóstico, desde que não existe marcador biológico desta afecção, baseia-se no quadro clínico, nas modificações do LCR e nas alterações da eletroneuromiografia.

O exame do líquido cefalorraquidiano costuma ser normal durante os primeiros dias da doença e, entre o segundo e o décimo quinto dia do início dos sintomas ocorre elevação das proteínas, que pode seguir assim até a terceira ou quarta semanas. O número de células no LCR dos pacientes com SGB é menor ou igual a 10 células/mm³, caracterizando a dissociação albuminocitológica. Na presença de mais de 50 células/mm³ no LCR, o diagnóstico deve ser questionado.

Os estudos eletrodiagnósticos constituem o teste de maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da SGB. Nos quadros desmielinizantes, os estudos eletrofisiológicos mostram um bloqueio de condução multifocal, redução da velocidade de condução nervosa, latência distal prolongada e ausência da onda F ou prolongamento da latência da onda F. Nos quadros puramente axonais, evidencia-se a ausência ou redução importante da amplitude do potencial de ação do músculo com velocidade de condução relativamente preservada e posteriormente, sinais de denervação.

Ressonância nuclear magnética da coluna pode apresentar um espessamento intratecal das raízes

dos nervos espinhais e cauda equina com vários graus de realce com gadolínio nas imagens em T1. Essa alteração não é específica da SGB e quando solicitado tem a intenção de excluir outras possibilidades diagnósticas.

De acordo com o padrão da eletroneuromiografia e as características clínicas, podemos classificar os subtipos da SGB em: polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda, neuropatia axonal motora aguda, neuropatia axonal motora-sensitiva aguda e síndrome de Miller Fisher.

Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda – trata-se da forma clássica, inflamatória desmielinizante, da SGB que ocorre em todas as idades, com distribuição uniforme dos casos, durante o ano, sendo responsável por mais de 90% dos casos da SGB, no norte da América, Europa e Austrália. A paralisia com curso ascendente e comprometimento sensitivo leve ou moderado é o padrão mais frequente, porém, outras apresentações com início da paralisia nos membros superiores ou nos nervos cranianos, com padrão descendente, podem ocorrer. A eletroneuromiografia tem padrão desmielinizante. A evolução e prognóstico são bons.

Neuropatia axonal motora aguda (AMAN) – essa denominação tem sido aplicada para a forma epidêmica da SGB observada no norte da China, fortemente associada à evidência de infecção prévia pelo *Campylobacter jejuni*. Grande proporção desses pacientes é formada por crianças, provenientes de área rural do norte da China e com um pico de incidência durante o verão. Os pacientes não apresentam alterações sensitivas, com padrão eletroneuromiográfico consistente com degeneração seletiva do axônio motor, sem evidência de desmielinização. Essa forma ocorre em 5% dos casos da SGB, nos países do ocidente, 15% a 20% dos casos, no Japão, e aproximadamente dois terços dos casos, no norte da China. As características da paralisia são semelhantes à forma desmielinizante, com sensibilidade preservada. A evolução e o prognóstico são semelhantes aos da forma desmielinizante.

Neuropatia axonal motora-sensitiva aguda (AMSAN) – essa forma, descrita por Feasby *et al.*, em 1986, ocorre principalmente em adultos, tanto no norte da China como nos países ocidentais. Existe um comprometimento grave dos axônios motor e sensitivo, com curso clínico prolongado e pobre recuperação. As características imunológicas são semelhantes às da forma axonal motora aguda. Acredita-se ser uma versão grave dessa forma.

SÍNDROME DE MILLER FISHER

Descrita por Miller Fisher, em 1956, é caracterizada pela presença de ataxia, arreflexia e oftalmoplegia, associadas a déficit de força dos membros, com evolução progressiva. As características eletroneuromiográficas são compatíveis com desmielinização dos nervos periféricos.

O tratamento da SGB consiste na adoção de medidas de suporte e no uso de terapia de imunomodulação. O tratamento de suporte é essencial para a manutenção vital do paciente. Sua sofisticação e precisão, nos últimos 20 anos, é responsável pela redução do índice de óbito de 20% para 5%. Dentre os cuidados essenciais nesse tópico destacam-se: a assistência ventilatória, a monitoração cuidadosa das funções vitais, a alimentação por sonda e um suporte nutricional adequado. Recomendam-se mudanças de decúbito com frequência para evitar úlceras. A fisioterapia respiratória deve ser realizada naqueles pacientes acamados para evitar retenção de secreção brônquica e atelectasias. A terapia de reabilitação deve ser iniciada logo que possível, geralmente após a melhora da dor, visando tanto a recuperação motora quanto manter as mobilidades das articulações e prevenir trombozes venosas. Quando necessário, recomenda-se o uso de órteses para posicionamento e prevenção de retrações tendíneas. Nos casos de comprometimento do nervo facial, o cuidado com os olhos se torna obrigatório para evitar úlceras de córnea. Nos pacientes com quadro de dor importante deve ser feito tratamento sintomático.

As alterações disautonômicas nos pacientes com SGB são frequentes; a taquicardia sinusal

geralmente não requer tratamento a menos que cause isquemia do miocárdio. Ao contrário, as bradiarritmias podem ser consideradas o transtorno cardiovascular mais perigoso no curso da SGB, incluindo assistolia ou bradicardia, podendo requerer a colocação de um marca-passo temporário ou permanente.

O apoio psicológico é parte do tratamento desses pacientes, pois a incapacidade física com manutenção do estado de consciência, muitas vezes dentro de unidades de terapia intensiva, constitui um estresse psicológico importante.

A utilização de terapias imunomoduladoras, plasmaférese e imunoglobulina intravenosa, baseia-se no conhecimento atual da fisiopatologia da SGB. A plasmaférese vem sendo utilizada nessa síndrome desde a década de 1980; a imunoglobulina humana intravenosa em dose alta, passou a ser utilizada na SGB, na década de 1990, com eficácia semelhante. Apresentam resultados benéficos quando aplicadas nas 2 primeiras semanas da doença, reduzindo o tempo de hospitalização, o tempo e a necessidade de suporte ventilatório e a extensão da paralisia.

A eficácia da plasmaférese, em número de três a cinco sessões distribuídas em um período de 7 a 14 dias, tem como provável mecanismo de ação a retirada da circulação de anticorpos antimielina e de fatores solúveis patogênicos. A plasmaférese necessita de local e pessoal especializados. O problema mais comum relacionado com a plasmaférese é a queda de pressão arterial, cuja sintomatologia se caracteriza por sensação de desvanecimento, náuseas, visão turva, sedação e outros. A plasmaférese está contraindicada nos pacientes com instabilidade hemodinâmica.

A imunoglobulina humana pode modular o sistema imune dos pacientes com SGB através de vários mecanismos. A imunoglobulina humana é utilizada na dose de 400 mg/kg/dia durante 5 dias. Sua aplicação é mais rápida e não requer equipamento especial. É geralmente bem tolerada, acompanhada de menos efeitos colaterais, quando comparada com a plasmaférese; esses efeitos colaterais incluem febre, calafrios, cefaleia, mialgias e taquicardia.

A decisão de iniciar terapia imunomoduladora depende da gravidade e do grau de progressão dos sintomas. Estudos comparando os dois tipos de tratamento mostram resultados semelhantes em adultos e crianças. O tratamento com esteroides não é eficaz para os pacientes com SGB.

O prognóstico, em geral, é bom e a recuperação costuma ser completa, mas 5% a 25% dos casos podem permanecer com sequelas motoras. Registra-se uma evolução fatal em 2% a 5% dos casos, relacionada com alterações disautônômicas e complicações respiratórias.

O paciente em estudo, no momento do internamento, já havia perdido a marcha e estava com menos de 15 dias de evolução do quadro, sendo indicado o tratamento com imunoglobulina 400 mg/kg/dia, por cinco dias. Após o início da imunoglobulina não houve progressão dos sintomas e com quatro dias iniciou recuperação progressiva. Devido ao déficit da dorso flexão dos pés, foi prescrita órtese suropodálica, para posicionamento. O paciente foi acompanhado por equipe multidisciplinar de reabilitação, recebendo alta após 6 meses de acompanhamento com recuperação total.

A **polirradiculoneurite desmielinizante inflamatória crônica** (PDIC) apresenta características que se assemelham à forma aguda da polirradiculoneurite, imunomediada, sendo entretanto de instalação bem mais lenta, em semanas ou meses (mais de 2 meses). O comprometimento motor é predominantemente distal; o quadro clínico pode evoluir de maneira monofásica ou com flutuações, com períodos de recuperação e piora. Observa-se alteração líquórica tipo dissociação proteinocitológica na maioria dos pacientes e presença de bandas oligo ou monoclonais. O estudo de ENMG evidencia lentificação nas velocidades de condução.

O caso em estudo teve uma apresentação subaguda dos sintomas, com progressão dos sintomas por um período inferior ao esperado para a PDIC, o que pode afastar este diagnóstico.

O poliovírus, o coxsackievírus e o grupo de ecovírus são pequenos vírus de RNA que habitam o trato gastrointestinal do homem. São neurotrópicos e produzem doença parálitica por destruição dos

neurônios motores do tronco cerebral e ou da medula espinhal. Deste grupo, o poliovírus causa a doença mais grave e devastadora. Os coxsackievírus e ecovírus são os mais prováveis causadores de meningite asséptica, embora possam causar uma síndrome paralítica aguda semelhante a poliomielite.

A **poliomielite** é doença geralmente endêmica, raramente se manifestando na sua forma mais grave – paralítica. A forma paralítica ocorre em 0,1% dos casos, podendo-se expressar por vários quadros clínicos: espinhal, bulbar e encefalítico. Na metade dos casos os sinais clínicos são progressivos desde o início do quadro febril até as manifestações paralíticas. Na outra metade o curso é bifásico, havendo uma etapa inespecífica (febre, mal-estar, anorexia, náuseas, vômitos e dor abdominal), podendo durar 1 semana. Há um intervalo de 3 a 5 dias livre de sintomatologia, e então advém nova hipertermia, acompanhada por paralisias. O padrão de fraqueza muscular da poliomielite é em geral assimétrico; às vezes adota um caráter ascendente podendo chegar à paralisia respiratória intercostal ou bulbar. Pode-se suspeitar do diagnóstico de poliomielite pelos achados clínicos, confirmados pelo isolamento e pela tipagem viral de material das fezes, LCR ou rinofaringe. O exame de líquido cefalorraquidiano apresenta uma pleocitose, que no início podem aparecer neutrófilos em porcentagem variável, mas não além de 50%, mais tarde passando a predominar a série linfocitária. As proteínas são normais ou levemente aumentadas. O exame do LCR e ENMG realizados em nosso paciente afastam este diagnóstico, porém de acordo com as normas da vigilância sanitária, toda paralisia flácida é doença de notificação compulsória, devendo sempre colher material para pesquisa do poliovírus.

A **miosite infecciosa aguda** em crianças está mais frequentemente associada a infecções por vírus ou bactérias. Mais raramente, são isolados fungos ou parasitas. O quadro clínico se caracteriza por sintomas respiratórios prodrômicos, dor muscular simétrica e fraqueza, que podem causar incapacidade severa dentro de 24 horas. Os músculos proximais são mais afetados, mais pode estar presente fraqueza generalizada. Os músculos ficam muito dolorosos à palpação e os reflexos estão presentes. A concentração sérica da creatinaquinase é elevada, geralmente mais de dez vezes o limite superior da normalidade. O prognóstico é bom, com resolução espontânea na maioria dos casos. A CPK normal do nosso paciente afasta este diagnóstico.

As patologias que levam a um bloqueio neuromuscular também podem ser causas de paralisia flácida, como o botulismo e a paralisia do carrapato.

O **botulismo** é causado pela ingestão de alimentos mal preservados que contêm uma ou várias toxinas produzidas pelo *Clostridium botulinum*. A toxina age nas terminações dos nervos colinérgicos inibindo a liberação de acetilcolina, com paralisias musculares de graus variáveis. O quadro clínico aparece após um tempo de latência, usualmente é de 12 a 16 horas. As manifestações iniciais consistem em fraqueza e astenia, podendo ocorrer distúrbio digestivo (cólicas abdominais, vômitos e diarreia). Constipação e distensão abdominal são de observação frequentes. Seguem-se os sinais neurológicos intensos e variados, destacando-se as paralisias motoras dos nervos cranianos, principalmente da musculatura ocular intrínseca, com paralisia da acomodação e midríase paralítica, e da extrínseca, com diplopia e estrabismo. Posteriormente aparecem distúrbios faríngeos, com inibição das secreções, sede intensa e disfagia dolorosa; paralisia da língua, disfonia, inibição das secreções lacrimais, nasais e salivares; paresias e paralisias dos membros e paralisia respiratória. Caracteristicamente, o psiquismo conserva-se íntegro e não ocorrem alterações liquóricas. O quadro clínico do caso relatado não é típico do descrito para o Botulismo, porém não poderia ser descartado este diagnóstico apenas com os dados clínicos, sendo necessários exames complementares, que não foram compatíveis.

A **paralisia do carrapato** é causada por uma espécie de carrapato **norte-americano**, que elabora uma toxina de glândula salivar que induz a paralisia. A síndrome clínica é semelhante à da síndrome de Guillain-Barré. Desenvolve-se uma paralisia flácida generalizada, severa, algumas vezes associada à

paralisia facial bilateral. Os reflexos profundos geralmente estão abolidos ou muito diminuídos. Podem estar presentes disestesias no início do quadro. A concentração de proteína no LCR é normal. A ENMG mostra uma lentificação das velocidades de condução. A força retorna rapidamente, uma vez removido o carrapato. Além do exame de LCR não ser compatível, esta espécie de carrapato não é encontrada no Brasil.

Questões adicionais

- As neuropatias hereditárias poderiam entrar neste diagnóstico diferencial?
- Como se caracterizam as neuropatias metabólicas?
- Deficiências nutricionais podem resultar em polineuropatia?

REFERÊNCIAS

Aicardi, J. *Disease of the nervous system in childhood*, 2. ed. London: Mackeith Press, 1998.

Asbury, AK. New concepts of Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol*. 2000; 15:183–191.

Diamant, A, Cypel, S. *Neurologia infantil*, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

Fenichel, GM. *Neurologia pediátrica – sinais e sintomas*, 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

Fonseca, LF, Horta, MB, Gauzzi, LDV. *Compêndio de Neurologia Infantil*, 1. ed. Belo Horizonte: Medsi, 2002.

Sater, RA, Rostami, A. treatment of Guillain-Barré syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1998; 51(Suppl 5):S9–S15. [1998.].

Tellería-Díaz, A, Calzada-Sierra. Síndrome de Guillain-Barré. *Rev Neurol*. 2002; 34:966–976.

van der Linden, V. Síndrome de Guillain-Barré na infância [dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2003.

van der Meché, FGA, Schmitz, PIM. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmaexchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1992; 326:1123–1129.

CAPÍTULO 95

Doenças Musculares

Flavia Nardes

CASO 1

Criança do sexo masculino, 4 anos vem à consulta devido a “quedas frequentes”. Andou com 1 ano e 2 meses, mas nunca conseguiu correr ou pular, falou as primeiras palavras com 2 anos e 6 meses. Quando cai no chão, demora a levantar-se e o faz apoiando suas mãos em móveis ou nos próprios joelhos e coxas para conseguir erguer-se em posição vertical. Além disso, tem dificuldades para subir escadas ou subir no sofá. Ainda não pedala o velocípede. Ultimamente, tem assumido uma marcha preferencialmente na ponta dos pés. Nega flutuações do quadro ao longo do dia, ou melhora com o repouso. Nega também dor, formigamento ou câimbras associadas. Nos antecedentes familiares, a genitora informa que não existem casos semelhantes.

No exame neurológico observa-se marcha digitigrada, anserina e levantar miopático de Gowers. Força pelo MRC grau 5/5 em membros superiores e 4/5 em membros inferiores, especialmente em grupamentos musculares proximais (p. ex.: ileopsoas e quadríceps femoral); panturrilhas hipertrofiadas e consistência endurecida; hiporreflexia tendinosa global; encurtamento do tendão de aquiles bilateralmente e pés tendendo ao equinovarismo. Ausência de miofasciculações e fenômeno miotônico. Sensibilidade superficial e profunda normais. Linguagem pouco desenvolvida, com expressão de palavras soltas ainda com dislalia de troca e omissão. Não sabe nomear nenhuma parte do corpo, retirar e colocar peças do vestuário. É dependente para atividades de vida cotidiana, como alimentação, higiene e autocuidados (ausência de controle esfinteriano). Aparelho cardiovascular, respiratório, abdome e genitália sem anormalidades.

Questões

1. Que dados da anamnese e do exame clínico são importantes?
2. Qual diagnóstico sindrômico e topográfico deste paciente?
3. Que hipóteses diagnósticas podem ser levantadas com os dados disponíveis?
4. Que exames laboratoriais podem ser solicitados para esclarecimento diagnóstico?
5. Qual o diagnóstico do paciente?

Respostas

1. Fraqueza predominantemente proximal (dificuldades para subir, pular, correr, pedalar, levantar-se do chão); atraso da fala (linguagem iniciada aos 2 anos e 6 meses, uso de palavras soltas ainda com dislalia de troca e omissão), poucas aquisições cognitivas típicas para a faixa etária (não sabe nenhuma parte do corpo), dependência para atividades de vida cotidiana (ainda não se alimenta sozinho, não sabe despir-se, banhar-se e vestir-se, ainda não tem controle esfinteriano). Comprometimento motor caracterizado pela marcha digitigrada, anserina e levantar miopático de Gowers. Força grau 5/5 em

membros superiores e 4/5 em membros inferiores, especialmente em grupamentos musculares proximais (p. ex.: ileopsoas e quadríceps femoral); panturrilhas hipertrofiadas e consistência endurecida; hiporreflexia tendinosa global; encurtamento do tendão de Aquiles bilateralmente e pés tendendo ao equinovarismo. Ausência de miofasciculações e fenômeno miotônico. Sensibilidade superficial e profunda normais. Linguagem ainda pouco desenvolvida

2. Diagnóstico sindrômico – Síndrome motora neuromuscular e atraso global do desenvolvimento. Diagnóstico topográfico – músculo.

3. Hipóteses diagnósticas: Distrofia muscular ligada ao X tipo Duchenne (DMD) ou Becker (DMB), distrofia das cinturas, glicogenose tipo II (ou doença de Pompe)

4. Exames laboratoriais – Avaliação das enzimas musculares principalmente, CPK sanguínea (CPK de 37450 U/l), eletroneuromiografia (padrão miopático: PAMC com baixa amplitude e padrão de interferência incompleto, sem fibrilações, e sem alterações na condução neural), biópsia muscular (padrão de distrofia: na hematoxilina-eosina com sinais de degeneração ao lado de sinais de regeneração muscular, e com ausência de distrofina na imuno-histoquímica), avaliação cardíaca (normal) e pneumológica (espirometria, não houve colaboração na realização do exame), investigação genética (pesquisa da presença da deleção no gene da distrofina: presença de deleção no éxon 51), pesquisa do nível e da atividade da maltase ácida em papel de filtro (normal).

5. Diagnóstico – Trata-se de um caso de distrofia muscular ligada ao X, com ausência de produção de distrofina, portanto uma distrofia muscular de Duchenne, devido à deleção no gene da distrofina, em fase inicial da doença.

Discussão

Distrofias musculares ligadas ao X: Duchenne (DMD) e Becker (DMB). A prevalência da DMD é de 1:3.000 indivíduos do sexo masculino. Cerca de 30% dos casos são mutações novas, e, portanto, não existem outros casos na família. Isto talvez seja facilitado pelo grande tamanho do gene da distrofina, considerado um dos maiores do genoma humano. A localização desse gene é na região p21 do cromossoma X (Xp21). O produto deste gene é a proteína distrofina, que conecta a actina às proteínas de membrana plasmática (sarcolema). A distrofina exerce um papel estabilizador na membrana, e sua falta leva a apoptose da fibra muscular. As mutações neste gene são variadas, dentre as quais se destacam os seguintes tipos:

– Deleções, as mais comuns. Preferencialmente entre os éxons 3 a 8 e 44 a 48. Ocorrem em 70% da DMD e 75% da DMB. As mutações que atingem o terminal amino geram uma proteína truncada vulnerável a degradação, e se associam a quadros mais graves de DMD. Quando as deleções atingem três pares de bases, geram-se proteínas menores, mas ainda funcionais, associando-se assim a quadros mais brandos: DMB, cardiomiopatia dilatada sem miopatia, miopatia leve (câimbras e mioglobínúria), assintomáticos com níveis de CPK aumentados. A correlação entre fenótipo e genótipo é possível, mas não de forma constante. Geralmente as distrofias musculares ligadas ao sexo são divididas em duas categorias: Duchenne – início da sintomatologia antes de 4 anos e perda da deambulação até 12 anos e Becker – início dos sintomas após 4 anos de idade e mantém a deambulação até 20 anos.

– Inserção-duplicação

– Mutações pontuais.

A DMD se expressa no sexo masculino, mas existem raros casos em meninas ou com síndrome de Turner (X0) ou com translocação X:autossoma. Inicia-se antes dos 4 anos, com marcha desajeitada e tendência a quedas. Ocorre fraqueza progressiva e simétrica com acometimento intenso da cintura pélvica. Os principais grupamentos acometidos são os extensores da coxa e tronco (iliopsoas, glúteos e

quadríceps femoral) e tibial anterior, determinando dificuldade para correr, subir escadas e de se levantar. O sinal de Gower ou levantar miopático, que caracteriza a paresia proximal, não é exclusivo da DMD (a criança apoia as mãos nos diferentes segmentos corporais para conseguir levantar-se, como se estivesse ascendendo sobre si mesma). Quando em posição ortostática, apresenta hiperlordose lombar em função da fraqueza dos extensores da coluna, a marcha é anserina (com gingado dos quadris) e digitigrada. Observa-se pseudo-hipertrofia de panturrilhas (também pode ser observada em outros grupamentos musculares), além da diminuição dos reflexos tendinosos profundos.

Miocardiopatia está presente em 80% a 100% dos casos. O início da miocardiopatia ocorre ao longo do curso da doença, inicialmente com diminuição da fração de ejeção e dilatação das câmaras cardíacas. Pode manifestar-se com arritmia (taquicardia sinusal, fibrilação, *flutter*), sendo a insuficiência cardíaca congestiva presente nas fases finais. O retardo mental está presente em 30% dos casos.

Após 5 anos do início do quadro, também são acometidos os músculos da cintura escapular (serrátil, peitorais e latíssimo dorsal) e dos braços (bíceps e braquiorradial). Há dificuldade progressiva de elevação dos braços e sinal da escápula alada (omoplatas se afastam da parede torácica). Os flexores do pescoço são de início já comprometidos. Retrações fibrotendíneas e contrações musculares, principalmente do tendão de aquiles, mais tarde, músculos espinhais (escoliose), bíceps e região poplíteia. A osteoporose pode levar a fraturas patológicas. Após a perda da deambulação se inicia um processo de hipoventilação progressivo, devido ao envolvimento da musculatura da caixa torácica.

A DMB tem início mais tardio, entre 5 e 25 anos, apresenta queixas de dor e fadiga muito intensas, a fraqueza é lentamente progressiva e simétrica iniciando nos músculos da cintura pélvica. A incapacidade para deambular é mais tardia que na DMD, aparecendo cerca de 25 anos ou mais do início da doença. Retardo mental é raro. O acometimento cardíaco é marcante, em função da longa sobrevida, mas a atividade sexual fica preservada. Podem existir formas clínicas intermediárias entre Duchenne e Becker, e a incidência de Becker clássico é cinco a dez vezes menor que a de Duchenne.

As mulheres portadoras do gene alterado podem ser assintomáticas (com ou sem aumento da CPK) ou levemente sintomáticas: aumento de panturrilhas e miocardiopatia dilatada. Apresentarão risco de ter filhos (do sexo masculino) com a doença de 50% a cada gestação ou de ter filhas portadoras.

O diagnóstico das duas formas é feito pela presença de aumento da CPK sanguínea (300 vezes maior que o normal). ENMG com padrão de acometimento miopático, biópsia muscular ([Figuras 95.1](#) e [95.2](#)), diagnóstico genético. O acompanhamento deve ser multidisciplinar, pelo neurologista, cardiologista e pneumologista (espirometria).

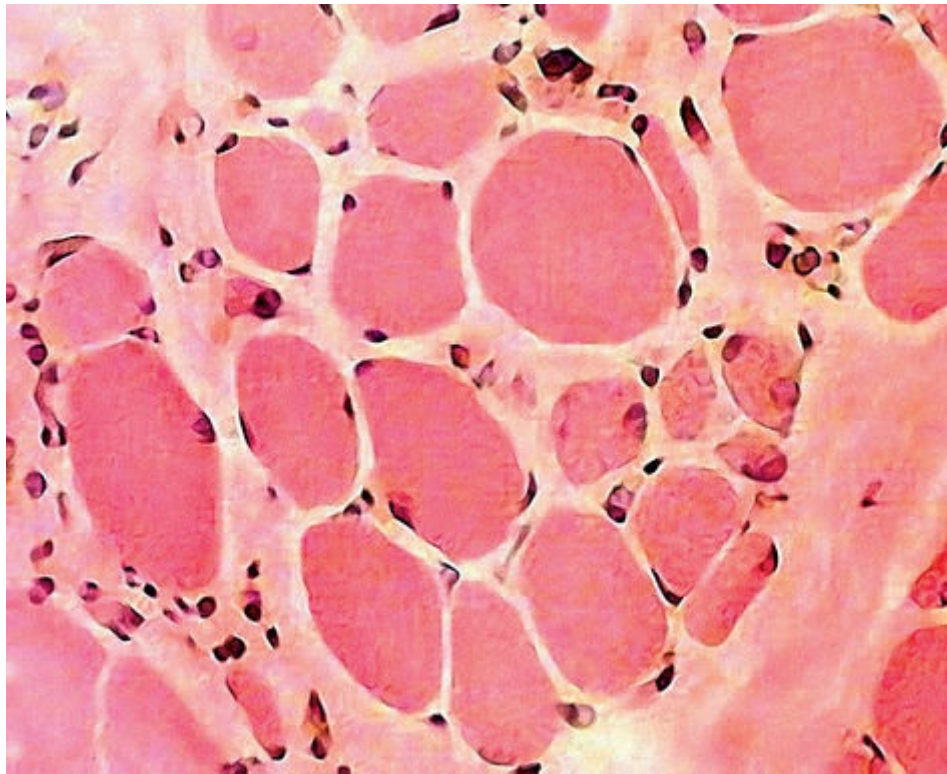


FIGURA 95.1 Hematoxilina-eosina com fibras musculares de diferentes tamanhos, algumas em degeneração ao lado de outras em regeneração e com infiltração de tecido fibroadiposo. Padrão de distrofia muscular.

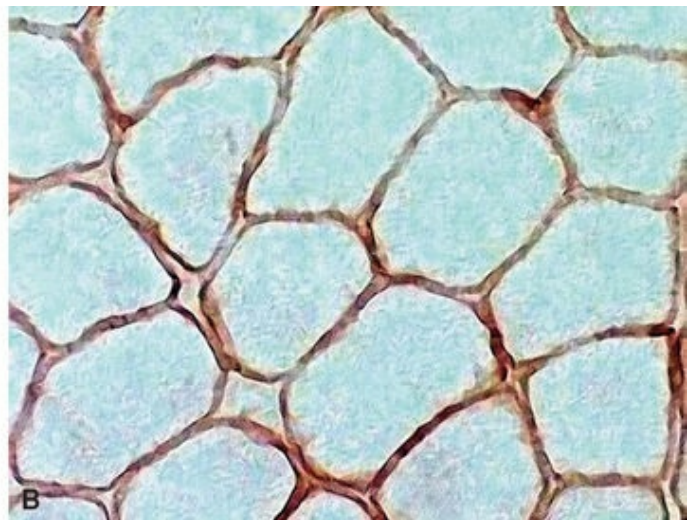
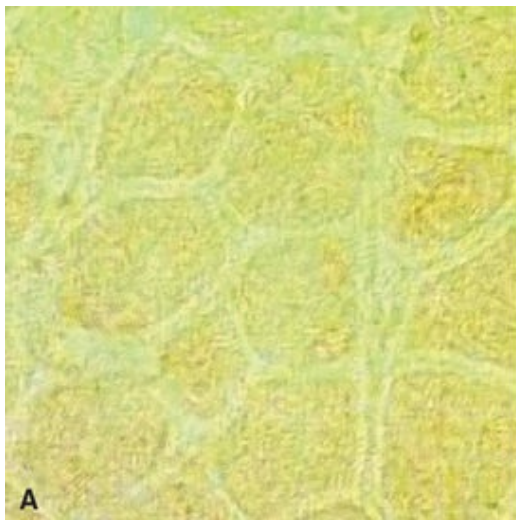


FIGURA 95.2 Imuno-histoquímica, do lado esquerdo **(A)** ausência de distrofina, do lado direito **(B)** padrão normal de distrofina.

Tratamento. Prednisona, prednisolona ou deflazacort. Aumentam a força muscular e o tempo de deambulação (1 a 4 anos). Indicados nos casos de diagnóstico de DMD comprovado, faixa etária ideal para início de 4 a 6 anos. É feito com prednisona na dose 0,75 mg/kg/dia nos primeiros 10 dias do mês, espaçados por 20 dias sem a medicação, ou em esquema de dias alternados. Outros tratamentos paliativos são fisioterapia motora e respiratória. Uso de calhas de polipropileno nos pés para evitar retração tendínea. Existe um consenso atual sobre a conduta publicado recentemente. A terapia gênica para introdução de cópias normais ou parcialmente corrigidas do gene da distrofia nos tecidos afetados

(p. ex.: vetores virais ou promotores de transcrição) é promissora para evitar a progressão da doença.

O pré-escolar apresentado, logo após a primeira consulta, juntamente com a solicitação dos exames iniciais de esclarecimento diagnóstico, recebeu indicação para iniciar um programa de reabilitação, que incluía, naquele momento, fisioterapia motora (alongamento e órtese fixa de polipropileno de uso no repouso para evitar equinismo, programa de atividades físicas para manter a função motora por mais tempo). Em função das dificuldades cognitivas detectadas no exame neurológico, indicou-se também fonoaudiologia e terapia ocupacional, para prepará-lo e orientar sua escolarização. Recomendou-se a imunização antigripal anual e a antipneumocócica. Com a confirmação do diagnóstico, foi prescrita prednisona e recomendada avaliação cardiológica e da função pulmonar periódicos.

DIGNÓSTICO DIFERENCIAL – GLICOGENOSE TIPO II

As glicogenoses formam um subgrupo dentro do conjunto de doenças musculares metabólicas caracterizadas pela deficiência em alguma das enzimas envolvidas na glicólise e/ou glicogenólise, processos bioquímicos envolvidos na quebra da glicose/glicogênio para produção de ATP – molécula energética fundamental no processo de contração muscular. Uma das glicogenoses mais comuns em nosso meio é aquela provocada por deficiência da maltase ácida (alfaglicosidases), enzima lisossômica implicada no metabolismo da glicose/glicogênio. Existem três formas clínicas (fenótipos) da deficiência da maltase ácida (glicogenose tipo II): 1) forma infantil (doença de Pompe) precoce e forma infantil tardia; 2) forma juvenil; 3) forma adulta.

Clínica

- Forma infantil (doença de Pompe): caracteriza-se por hipotonia generalizada e marcante após o nascimento (mas pode ser assintomática até o segundo ou terceiro mês de vida), fraqueza global, afetando inclusive os músculos respiratórios (insuficiência ventilatória), cardiomegalia com insuficiência cardíaca, macroglossia e hepatomegalia. É uma forma grave, geralmente fatal antes dos 2 anos de vida. É contudo, a forma infantil tardia que pode simular clinicamente a distrofia muscular ligada ao X (Duchenne), seu principal diagnóstico diferencial. Na forma infantil tardia, a criança desenvolve-se de forma assintomática até os 2 anos de vida, quando então inicia-se a fraqueza de cintura pélvica (acarretando marcha anserina e levantar miopático), hipertrofia de panturrilhas, encurtamento do tendão de aquiles e hiperlordose lombar. Não há nesta forma clínica hepatomegalia, cardiomegalia ou macroglossia.
- Forma juvenil: inicia-se na fase de pré-escolar/escolar com fraqueza de cinturas escapular e pélvica, de tronco e musculatura respiratória, conduzindo a óbito na segunda ou terceira décadas de vida.
- Forma adulta: assemelha-se à distrofia de cinturas ou à polimiosite. Muitos pacientes se queixam de cefaleia matinal devido à hipercapnia noturna provocada pela hipoventilação.

Diagnóstico

A deficiência de maltase ácida, que é uma enzima localizada no lisossoma, leva ao acúmulo de glicogênio dentro desta organela, e este achado pode ser histologicamente constatado não somente nas células musculares esqueléticas, mas também no coração, fígado, células de Schwann dos nervos periféricos e corno anterior da medula. Este acúmulo de glicogênio é verificado na microscopia óptica como vacúolos celulares PAS positivos, e, na microscopia eletrônica, como vacúolos de glicogênio dentro dos lisossomas e livres no citoplasma. A CPK sérica encontra-se aumentada. A

eletro-neuromiografia revela padrão miopático, embora possam coexistir potenciais de fibrilação. O ECG revela alterações típicas, porém não patognomônicas, como: intervalo PR curto, onda R alta, complexos QRS gigantes e onda T invertida. Atualmente, testes complementares usando sangue periférico são capazes de detectar a deficiência de maltase ácida.

Tratamento. O tratamento pode ser feito com a reposição da enzima recombinante (alfaglicosidase humana recombinante) através de infusão venosa.

Questões adicionais

- Cite duas proteínas da membrana plasmática muscular e as doenças que provocam quando ausentes ou defeituosas.
- Cite uma doença muscular autossômica dominante.
- Caracterize clinicamente uma miopatia congênita.
- Como se comporta a CPK no período neonatal de um menino que desenvolverá o quadro clínico de DMD na idade pré-escolar?

CASO 2

Lactente do sexo feminino, com 1 ano e 8 meses de idade, veio encaminhada à consulta com neuropediatra, porque “ainda não anda e é molinha”. Segundo sua mãe, a filha teve seu desenvolvimento normal até os 8 meses, quando já sentava sem apoio ao ser colocada nesta posição. Vem evoluindo normalmente do ponto de vista cognitivo: falou as primeiras palavras aos 10 meses e já aponta as partes do corpo. A menor rola e fica de joelhos apoiada, mas não consegue ficar de pé. Seus pais são primos em segundo grau. No exame físico, observa-se atrofia muscular difusa, com hipotonia global. Força muscular pelo MRC nos membros superiores: proximal 4/5 e distal 5/5; nos membros inferiores: 3/5 proximal e 4/5 distal. Reflexos profundos diminuídos e simétricos em membros superiores e abolidos em membros inferiores. Reflexo cutâneo plantar em flexão. Observou-se também tremor irregular, de pequena amplitude nos dedos das mãos e miofasciculações de língua. Ausência de fenômeno miotônico na paciente ou em sua mãe. O exame da sensibilidade superficial e profunda foi normal e o desempenho cognitivo compatível com sua idade cronológica.

Questões

1. Que dados da anamnese e do exame clínico são importantes?
2. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico desta paciente?
3. Que hipóteses diagnósticas podem ser levantadas com os dados disponíveis?
4. Que exames laboratoriais podem ser solicitados para esclarecimento diagnóstico?
5. Qual o diagnóstico da paciente?

Respostas

1. Desenvolvimento normal até os 8 meses, rola e fica de joelhos apoiada, mas não consegue ficar de pé aos 20 meses, falou as primeiras palavras aos 10 meses e já aponta as partes do corpo. Os pais são primos em segundo grau. Atrofia muscular difusa, com hipotonia global. Força muscular: membros superiores: proximal 4/5 e distal 5/5; membros inferiores: 3/5 proximal e 4/5 distal. Reflexos profundos diminuídos e simétricos em membros superiores e abolidos em membros inferiores. Reflexo cutâneo plantar em flexão. Tremor irregular, de pequena amplitude nos dedos das mãos e miofasciculações de

língua. Desempenho cognitivo compatível com sua idade cronológica Ausência de fenômeno miotônico na paciente ou em sua mãe.

2. Diagnóstico sindrômico – síndrome motora neuromuscular. Diagnóstico topográfico – corno anterior da medula.

3. Hipóteses diagnósticas – amiotrofia espinhal (ou atrofia muscular espinhal, AME), distrofia muscular, doença de Pompe

4. Exames laboratoriais – Dosagem de CPK 25 U/l, Eletroneuromiografia (padrão neurogênico: PAMC de grande amplitude e padrão de interferência incompleto com fibrilações), pesquisa genética (de deleção do gene da proteína de sobrevivência do neurônio motor – deleção presente), biópsia muscular (atrofia em grupo das fibras musculares, observada tanto na hematoxilina eosina quanto na imuno-histoquímica), nível e atividade da maltase ácida em papel de filtro (normal).

5. Diagnóstico – Trata-se de um caso de amiotrofia espinhal, que, pela idade do início dos sintomas e pelo marco motor mais avançado conquistado deve ser classificada como sendo do tipo II (AME tipo II).

DISCUSSÃO

A incidência de AME é de 1:6.000 a 1:10.000 nascidos vivos, com uma frequência de portadores de 1:40 a 1:50. É uma doença degenerativa, autossômica recessiva, que acomete os motoneurônios dos cornos anteriores da medula e dos núcleos motores de alguns nervos cranianos, através da mutação no gene SMN (*survival motor neuron*). Este gene tem uma cópia telomérica (SMN1) e uma cópia centromérica (SMN2), a segunda produz proteínas truncadas e cuja quantidade de cópias se relaciona ao fenótipo da doença. A AME ocorre quando há mutação em homozigose do gene SMN1, que resulta na falha da produção desta proteína por este gene. Acredita-se que possam existir outros fatores envolvidos no prognóstico da doença, como a deleção no gene vizinho, o NAIP (*neuronal apoptosis inhibitory protein*), presente principalmente nas formas mais graves. Embora seja uma única doença, os pacientes são classificados em tipos de acordo com a gravidade que tem correlação direta com a idade de início e com o marco motor máximo alcançado.

AME tipo I: Doença de Werdnig-Hoffmann, início antes dos 6 meses; não chegam a sentar. É a forma mais grave e se caracteriza por fraqueza muscular grave difusa, envolvendo membros, tronco, músculos intercostais e com minipolimioclonias. Há comprometimento dos músculos faciais e bulbares, poupando os músculos oculares. Fasciculações. Posição dos membros inferiores em pernas de rã, com as pernas fletidas sobre o quadril e sobre os joelhos. Assimetria torácica (tórax em sino), com respiração diafragmática. Arreflexia profunda. Enorme discrepância entre a interação social (normal, não há deficiência cognitiva) e o comprometimento motor.

AME tipo II (exemplificado no caso clínico apresentado): início dos 6 aos 18 meses; sentam, mas não andam. Apresentam fraqueza muscular de predomínio proximal e hipotonia, desenvolvimento normal até 6 a 8 meses de idade, tendência a maior comprometimento dos membros inferiores, reflexos profundos variáveis, de acordo com a força muscular. Minipolimioclonias.

AME tipo III: Doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander: início após os 18 meses até a idade adulta, os pacientes conseguem manter a marcha por tempo variável, no entanto é do tipo anserina. O acometimento é lento proximal, envolvendo a cintura pélvica e escapular. Os reflexos profundos são variáveis, mas nunca exaltados. Pode haver aumento da CPK.

Todas as formas apresentam envolvimento da musculatura da caixa torácica ocasionando hipoventilação pulmonar de maior expressão nos casos tipo I e mais branda nos de tipo III.

O diagnóstico de certeza é realizado através da pesquisa molecular quando presente deleção do gene da proteína de sobrevivência do neurônio motor ([Figura 95.3](#)). Quando não se tem acesso ao diagnóstico molecular a eletroneuromiografia e a biópsia muscular ([Figura 95.4](#)) contribuem para o

diagnóstico. Ainda não há tratamento efetivo que modifique a progressão da doença. É importante tratar e prevenir as suas complicações (respiratórias, ortopédicas, nutricionais). Existe um consenso atual sobre a conduta publicado recentemente. Estão ainda em estudos opções de tratamento efetivo com drogas inibidoras das histonadeacetilases, que aumentam a expressão gênica (p. ex.: fenilbutirato de sódio e valproato de sódio), com resultados promissores. O uso de beta-2-agonista (salbutamol) também vem mostrando bons resultados nos estudos. Acredita-se que seu efeito anabolizante induza hipertrofia e previna atrofia muscular. São promissoras as possibilidades com a terapia gênica (promotores de transcrição).

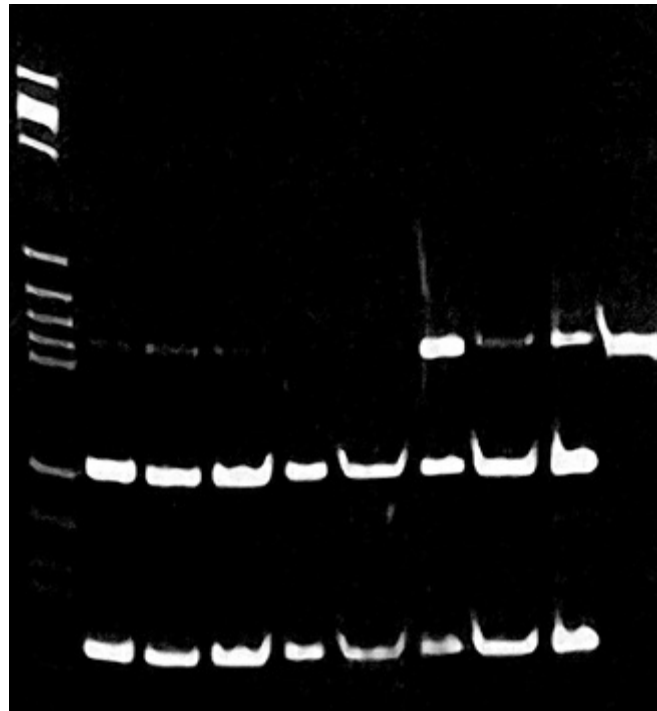


FIGURA 95.3 Gel de poliácridamida a 12%, éxon 8 do gene SMN1, amostras 4 e 5 com deleção.

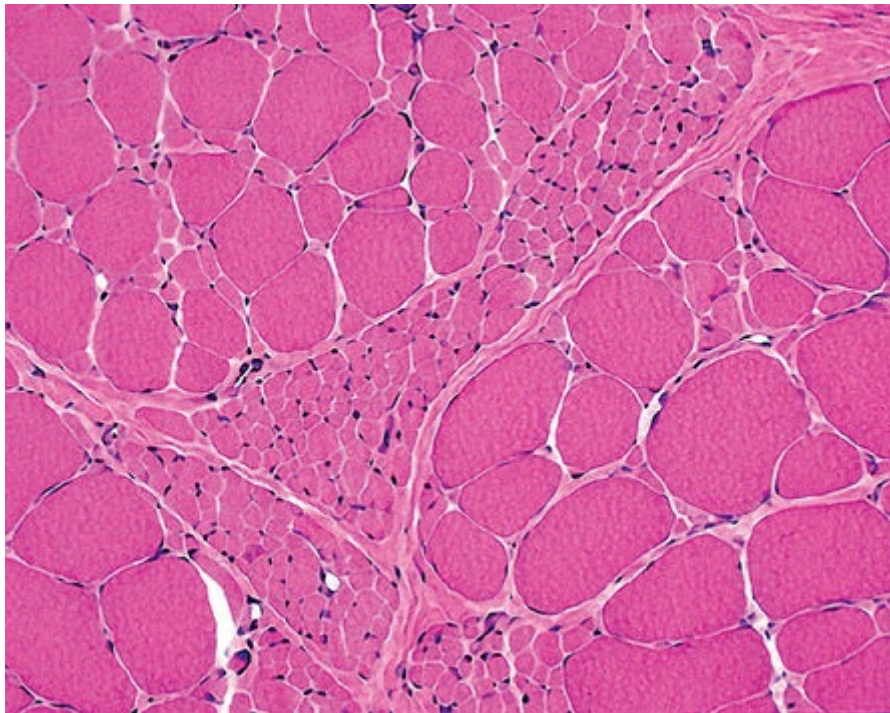


FIGURA 95.4 Hematoxilina-eosina atrofia em grupo, fascículos inteiros com atrofia, padrão de processo neurogênico.

A lactente recebeu orientação de iniciar fisioterapia motora (alongamento, posicionamento, atividades físicas monitoradas) e respiratória (manobras de aumento de expansibilidade torácica, de auxílio à tosse) logo na primeira consulta. Também foi orientada a passar por avaliação de terapeuta ocupacional para adaptação de cadeira, a fim de retardar a evolução da escoliose. Recomendou-se ainda imunização ativa antigripal anual e antipneumocócica. Após a confirmação diagnóstica, foi solicitada polissonografia para avaliar indicação de ventilação não invasiva com Bipap.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As afecções do sistema motor podem estar localizadas no SNC (primeiro neurônio motor), no sistema nervoso periférico (segundo neurônio motor), na placa motora e no músculo. Como as lesões do sistema piramidal geralmente cursam com hipertonia e hiper-reflexia profunda, estas não fazem diagnóstico diferencial com as AME, a não ser as lesões do SNC que ocorrem devido a algumas doenças metabólicas, como certas leucodistrofias, que cursam com fraqueza muscular, hipotonia e hiporreflexia. A glicogenose tipo II (doença de Pompe – deficiência de maltase ácida) na sua forma infantil cursa com hipotonia e fraqueza grave, com reflexos miotáticos ausentes, fazendo diagnóstico diferencial com a AME tipo I. Esta forma da doença costuma apresentar comprometimento cardíaco e hepatomegalia, o que pode não ocorrer na forma infantil não clássica. Já na forma infantil tardia, as crianças apresentam fraqueza progressiva a partir do segundo ano, com marcha anserina e levantar de Gowers, fazendo diagnóstico diferencial com AME tipo III e com distrofia muscular de Duchenne.

Nas doenças do segundo neurônio motor temos a poliomielite, que hoje em dia é extremamente rara, mas cuja forma neonatal, com fraqueza difusa, fazia diagnóstico diferencial com AME tipo I. Já o quadro clínico das crianças maiores, cursa com acometimento focal e assimétrico. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) acomete também o corno anterior da medula, mas apresenta ainda sinais piramidais e é de ocorrência em adultos. Devemos citar ainda a amiotrofia espinhal com comprometimento diafragmático tipo 1 (SMARD1), cujos pacientes devem ser lembrados diante de casos de AME tipo I com paralisia diafragmática ou sem confirmação genética. Existe ainda a forma gravíssima de AME

ligada ao X com artrogripose e a AME I com hipoplasia pontocerebelar. A gangliosidose GM2 por deficiência de hexosaminidase A pode comprometer o neurônio motor inferior, até de forma isolada, por isso se recomenda a dosagem de hexosaminidase A nos casos de AME tipo III com aspectos atípicos.

Se levarmos em consideração as síndromes motoras relacionadas às raízes e aos nervos periféricos, lembraremos das polirradiculopatias inflamatórias aguda e crônica (Guillain-Barré e CIDP), sendo a crônica mais facilmente confundida com AME. Em caso de início de sintomatologia aguda no lactente deve-se fazer diagnóstico diferencial com síndrome de Guillain-Barré, apesar de rara nesta faixa etária. As neuropatias sensitivo-motoras hereditárias (doença de Charcot-Marie-Tooth) cursam com atrofia muscular assimétrica e com déficit sensitivo. A distrofia neuroaxonal infantil acomete os nervos periféricos e pode simular a doença de Werdnig-Hoffmann.

As patologias de placa motora costumam ter um padrão de sintomatologia flutuante e acometem frequentemente a musculatura bulbar. Quanto às doenças localizadas nos músculos, não podemos deixar de pensar nas distrofias musculares de Duchenne e Becker, no caso de meninos acometidos, nas distrofias de cinturas, muito confundidas com AME tipo III, nas distrofias musculares congênitas, nas distrofias miotônicas e nas doenças mitocondriais (encefalomiopatias).

Questões adicionais

- Descreva três aspectos semiológicos importantes na avaliação de uma síndrome neuromuscular para sua definição topográfica.
- Uma adolescente com AME III pode engravidar? Há algum risco para a saúde dela?
- Qual o risco de pais de uma criança com AME terem outro filho(a) com a doença? Há alguma forma de fazer o diagnóstico pré-natal? Há alguma forma para garantir o nascimento de filhos sem a doença?
- Quais as doenças neuromusculares associadas à hipertermia maligna?

REFERÊNCIAS

Bushby, K, Finkel, R, Birnkrant, DJ, Case, LE, Clemens, PR, Cripe, L, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1):77–93.

Bushby, K, Finkel, R, Birnkrant, DJ, Case, LE, Clemens, PR, Cripe, L, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010; 9(2):177–189.

Llerena, JC, Jr., Horovitz, DM, Marie, SK, Porta, G, Giugliani, R, Rojas, MV, Martins, AM. Brazilian Network for Studies in Pompe Disease (ReBrPOM). The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr.* 2009; 155(Suppl 4):S47–S56.

Wang, CH, Finkel, RS, Bertini, ES, Schroth, M, Simonds, A, Wong, B, et al. Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007; 22(8):1027–1049.

CAPÍTULO 96

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Thereza Cristina Correa Ribeiro, Bruno Vaz e Ana Maria S. Low

Criança do sexo feminino, com 4 anos e 5 meses, deu entrada no pronto-socorro com referência de estar gemente há 5 dias, sonolenta, com irritabilidade nos períodos de vigília e diminuição dos movimentos do lado direito. Nega febre, crises convulsivas, trauma, infecção viral e/ou vacinação recente. Antecedentes: várias internações por pneumonia, sendo a última há 13 dias do início do quadro atual, varicela aos 2 anos e otite média supurada crônica com evolução há 17 meses. Avó materna portadora de anemia falciforme. No exame clínico geral, palidez 1+/4+, gemente, eupneica, monilíase oral importante abrangendo toda a cavidade. No exame neurológico: não atende a ordens, não fala; diminuição de força e do tônus no membro direito 2+/4+, hiper-reflexia profunda com sinal de Babinski à direita; motricidade ocular, mímica facial e fundo de olho normais.

Questões

1. Quais são os dados importantes na anamnese?
2. Que dados do exame clínico devem ser valorizados?
3. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico?
4. Que hipóteses diagnósticas podem ser feitas com os dados disponíveis?
5. Que exames laboratoriais são importantes para o esclarecimento diagnóstico?
6. Qual o diagnóstico da paciente?

Respostas

1. Início agudo, sonolência e dor, diminuição dos movimentos do lado direito, ausência de sinais sugestivos de quadro infeccioso atual, entretanto referência de vários episódios infecciosos anteriores, otite crônica com evolução há 17 meses.
2. Sonolência, gemidos, diminuição de movimentos, força e tônus à direita com hiper-reflexia profunda e sinal de Babinski neste membro. Presença de monilíase oral importante.
3. Diagnóstico sindrômico – síndrome deficitária à direita e síndrome de imunodeficiência. Diagnóstico topográfico – sistema nervoso central: hemisfério esquerdo; sistema imune.
4. Hipóteses Diagnósticas:
 - Abscesso cerebral.
 - Acidente vascular cerebral (AVC).
 - Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).
5. Hemograma, eletrólitos, provas de função hepática, eletroforese de hemoglobinas, fatores de coagulação, sorologia para HIV 1 e 2, tomografia computadorizada de crânio (TAC) com possível complementação, se necessário, com a ressonância nuclear magnética (RNM).

Os exames mostraram: anemia discreta com linfopenia importante, eletrólitos normais, aspartato

aminotransferase (AST) aumentada, fatores de coagulação e eletroforese de hemoglobina normal. Sorologia positiva para HIV (Elisa e Western Blot). Realizada contagem de linfócitos CD4 = 3 células/mm³ e carga viral = 5.770 (log-3,76). TAC com múltiplas lesões hiperdensas e uma lesão hipodensa na região temporal esquerda. Complementação com a RNM mostrou lesões parenquimatosas predominando no lobo temporal esquerdo, parietal direito e núcleos da base. Marcado edema na lesão temporal esquerda com realce heterogêneo, hiperintensidade em T1 e T2 no globo pálido esquerdo traduzindo componente hemorrágico. Sequência em *flair* mostrando lesões em núcleos da base à direita.

6. Com os dados obtidos ficou determinada a presença de uma doença infecciosa oportunista envolvendo o sistema nervoso central, córtex e subcórtex, secundária à AIDS.

DISCUSSÃO

Dentre as patologias que acometem o sistema nervoso central (SNC) de uma criança com imunodepressão severa (para uma criança de 4-5 anos considera-se o número de linfócitos TCD4 $\leq$ 500 células/mm³) as mais prováveis são: toxoplasmose cerebral, citomegalovirose do SNC, neurocriptococose e linfoma primário do SNC.

- Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*): Em pacientes imunocomprometidos, especialmente com AIDS, pode haver reativação do parasita, causando doença principalmente quando a contagem de linfócitos CD4 < 100 células/mm³. Devido a esse fato, é uma doença muito mais prevalente em pacientes mais velhos (adolescentes e adultos). Nas crianças menores a transmissão geralmente acontece durante a gestação, sendo a infecção materna primária ou reativação, esta última só acontecendo na mulher imunodeprimida.

A encefalite toxoplásmica incide em pacientes com AIDS que apresentam, na grande maioria dos casos, IgG positivo para toxoplasmose e não são submetidas à profilaxia quando CD4 < 100 células/mm³. É a infecção oportunista mais frequente do SNC em pacientes com AIDS, sem profilaxia apropriada. O quadro clínico engloba cefaleia, confusão e, às vezes, febre. Déficits neurológicos ou convulsões também são comuns; confusão mental, náuseas e vômitos usualmente indicam aumento da pressão intracraniana.

Entre os exames, a sorologia, como já foi mencionado, mostra na maioria dos casos IgG positivo; o líquido apresenta poucas alterações celulares às custas de mononucleares e elevação da proteína. Taquizoítos podem ocasionalmente ser vistos após centrifugação e coloração pelo Giemsa. O PCR (reação em cadeia de polimerase) tem demonstrado alta especificidade, mas sensibilidade variável. Nos exames de imagem, sendo a RNM melhor que a TAC para visualização, aparecem lesões anelares com realce, geralmente múltiplas, localizadas nos lobos frontal ou parietal, tálamo ou gânglios da base, ou na junção corticomedular.

O tratamento é feito com sulfadiazina (ou clindamicina) + pirimetamina + ácido fólico, geralmente por seis semanas, seguidas por profilaxia secundária que pode ser feita com sulfametoxazol + trimetoprim, sulfadiazina + pirimetamina + ác. fólico ou clindamicina + pirimetamina + ác. fólico. Corticosteroides são indicados quando há hipertensão intracraniana. Resumindo: O diagnóstico presuntivo de neurotoxoplasmose é feito em pacientes com AIDS com contagem de CD4 < 100 células/mm³, com IgG positivo, sem profilaxia recente contra toxoplasmose e múltiplas lesões anelares com realce ao exame de imagem.

- Citomegalovirose (citomegalovírus) – CMV: É uma grave patologia do SNC que pode causar paralisias ou encefalite rapidamente fatal. Pode acometer pacientes portadores de AIDS com contagem de linfócitos CD4 < 50 células/mm³. O quadro clínico pode ser variável com crises convulsivas,

alteração do nível de consciência, cefaleia e parestesias. Pode também causar mielite, polirradiculopatia e neuropatia periférica. O diagnóstico através da pesquisa de antígenos – CMV ou PCR-DNA do CMV, no liquor, é altamente sensível e específico para doença neurológica cerebral. RNM ou TAC contrastada mostram inflamação cerebral difusa, sendo frequente o comprometimento da região periventricular.

O tratamento é feito com ganciclovir e/ou foscarnet por 14 a 21 dias. A profilaxia secundária deverá ser mantida até recuperação imunológica por no mínimo 3 meses.

- Criptococose (*Cryptococcus neoformans*): Infecção fúngica invasiva, na forma de meningoencefalite, sendo importante causa de mortalidade em pacientes portadores de AIDS em países em desenvolvimento. Raramente ocorre em pacientes com linfócitos CD4 > 100 células/mm³. Tipicamente a população de organismos é geralmente alta e a resposta inflamatória é muito menor que em pacientes sem HIV com esta infecção.

O quadro clínico inclui febre, mal-estar, intensa cefaleia podendo haver alteração mental e déficits neurológicos focais. Perda auditiva e visual também tem sido descrita. O diagnóstico pode ser dificultado pelo início insidioso com sintomas inespecíficos. O diagnóstico definitivo é feito através da pesquisa do fungo com tinta-da-china, cultura e pesquisa de antígenos que é bastante específica e sensível, no líquido cefalorraquidiano. O exame de imagem pode ser normal, podendo detectar hidrocefalia.

São fatores de pior prognóstico antes do início da terapia:

- Estado mental anormal.
- Títulos antigênicos no liquor > 1:1024.
- Leucócitos no liquor < 20 células/mm³.

O tratamento de escolha é feito com anfotericina B acrescido de flucitosina por no mínimo 2 semanas ou até negatificação das culturas, seguido de fluconazol por no mínimo 8 semanas. Em mais de 50% dos pacientes há grande aumento da pressão intracraniana, sendo indicada punção lombar diária para tratamento.

- Linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC): Infecção pelo HIV predispõe ao desenvolvimento de neoplasias. Estas patologias são primariamente encontradas em pacientes com infecção avançada, com contagem de linfócitos CD4 < 100 células/mm³. A patogênese é fortemente relacionada com infecção pelo vírus Epstein-Barr.

LPSNC apresenta uma variedade de sinais e sintomas focais e não focais. Pode haver confusão, letargia, perda de memória, hemiparesia, afasia e convulsões, de instalação lenta. Comparando com toxoplasmose, lesões solitárias ou múltiplas, ocorrem com aproximadamente igual frequência. A maioria das lesões apresenta algum grau de realce irregular, mas lesão em anel com realce pode ocorrer, idêntica à da toxoplasmose. A localização e o tamanho podem ajudar no diagnóstico diferencial: lesões maiores que 4 cm localizadas no corpo caloso, periventricular ou periependimal são com maior frequência LPSNC.

Apesar da RNM ser melhor para o diagnóstico, a TAC também pode ser usada. A distinção com toxoplasmose pode ser feita através de uma combinação de citologia no líquido, teste sorológico para toxoplasmose, tratamento empírico para esta patologia, detecção de EBV-DNA no líquido e se necessário biópsia cerebral. Uma ótima terapia para LPSNC ainda não foi bem definida, mas uma combinação de radioterapia, quimioterapia e um tratamento antirretroviral de alta potência, oferecem efeitos paliativos por algum tempo.

TRATAMENTO

Pelo quadro clínico da paciente e resultado dos exames laboratoriais, podemos classificar: clinicamente grave por apresentar infecção oportunista do sistema nervoso central ou seja, categoria C; pelo CD4 =

3 cl/mm³, deficiência imunológica grave, categoria 3. Assim a menor foi classificada como C3, sendo indicado terapia antirretroviral:

- Zidovudina (AZT): 180 mg/m²/dose – 2×/dia.
- Lamivudina (3TC): 4 mg/kg/dose – 2×/dia.
- Loponavir/ritonavir (Kaletra[®]): 230mg/m²/dose – 2×/dia .

Pela RNM e IgG positivo para Toxoplasmose foi iniciado tratamento para Neurotoxoplasmose com:

- Sulfadiazina: 100 mg/kg/dia – 6/6h.
- Pirimetamina: 1 mg/kg/dia – 1×/dia.
- Ácido fólico: 15 mg – 1×/dia – 3 ×/semana.
- Prednisolona: 2 mg/kg/dia – 1×/dia pela manhã.

Não houve melhora significativa do quadro clínico, permanecendo comatosa, com alimentação por sonda nasoesférica, sem contato com o ambiente.

Com 8 semanas de tratamento antirretroviral, foram feitos novos exames:

Carga viral = indetectável e CD4 = 9 cl/mm³ demonstrando falência total do sistema imunológico que provavelmente foi lesado numa fase muito precoce da sua formação na vida intrauterina. Evoluiu com diversas intercorrências infecciosas até o óbito.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS – DISCUSSÃO

Abscesso Cerebral

O abscesso cerebral não é muito frequente em países desenvolvidos, porém persiste como um problema não tão infrequente em países em desenvolvimento. Na criança é mais frequente entre 4 e 5 anos de idade, sendo raro em lactentes jovens, apresentando leve predominância no sexo masculino. Dentre os vários agentes envolvidos, os estreptococos são os mais frequentes, seguidos por estafilococos, anaeróbios e Gram-negativos entéricos, ressaltando que as infecções polimicrobianas respondem por mais de 30% dos casos. Os fungos e os protozoários são mais frequentes em pacientes imunocomprometidos. O abscesso cerebral pode ocorrer por contiguidade, através da complicação de otite média aguda, sinusite, trauma, celulite e outras e por via hematogênica, a qual é responsável pela maioria dos casos. Várias são as causas predisponentes na infância, entre todas merece destaque a cardiopatia congênita cianótica pela sua frequência. Já a meningite, o trauma e o HIV são pouco frequentes.

O quadro clínico pode ser muito variável, pois depende da localização do abscesso, podendo o paciente ficar oligossintomático por longos períodos. A média de duração dos sintomas até o momento do diagnóstico é de 2 semanas, podendo em alguns casos chegar a 4 meses. Febre, cefaleia, vômitos são sinais e sintomas mais frequentes, podendo não estar presentes em muitos casos. O caráter insidioso da doença faz com que na maioria dos casos haja retardo no diagnóstico, pois geralmente a clínica surge quando o abscesso exerce um efeito de massa, levando ao aumento da pressão intracraniana.

O diagnóstico fica confirmado através da TAC ou RNM. O tratamento se baseia em antibiótico empírico com ou sem intervenção cirúrgica, sendo o esquema mais preconizado: ceftriaxona + metronidazol ou ampicilina + sulbactam.

A hipótese de abscesso cerebral no caso clínico apresentado não poderia deixar de ser cogitada, mesmo sem o conhecimento de a criança ser portadora do HIV, devido à presença de irritabilidade há cinco dias, gemidos, sonolência e diminuição de movimentos do lado direito e, pela história de otite crônica e infecções pulmonares de repetição

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O AVC em crianças com HIV é a segunda causa de lesões focais nestes pacientes, estando em primeiro lugar o linfoma do sistema nervoso central (SNC). Existe estimativa da ocorrência de AVC em criança com HIV da ordem de 1% ao ano. Na maioria dos casos a clínica é de déficit neurológico focal e hemiparesia, acompanhados ou não de convulsão, estando justificada a inclusão no diagnóstico diferencial do caso clínico.

Muitas crianças com HIV têm anormalidades no SNC. Encefalopatia progressiva causada pelo vírus HIV é fator de parada no desenvolvimento ou mesmo regressão, atrofia espástica dos membros, microcefalia, convulsões e atrofia cerebral. Lesões inflamatórias, gliose reativa e modificações degenerativas na substância branca são alguns dos achados neuropatológicos nas crianças infectadas pelo HIV. Atualmente, na era da terapia antirretroviral de alta potência (HAART), em que há controle da infecção através do tratamento efetivo, com carga viral baixa e reconstituição imune refletida pelo aumento progressivo dos linfócitos TCD4, tanto a encefalopatia própria do HIV quanto as doenças oportunistas estão cada vez mais raras.

Outro aspecto de extrema importância diz respeito à diminuição acentuada da transmissão vertical do vírus HIV, a qual no passado variava de 15% a 40%, dependendo de vários fatores. Atualmente, através de programa de assistência à gestante portadora de retrovirose, com fornecimento de esquema HAART durante a gestação, zidovudina (AZT) para a parturiente e AZT para o neonato até 4 a 6 semanas de vida, reduziu a transmissão para níveis abaixo de 1%, o que nos faz vislumbrar o desaparecimento de crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical.

Questões adicionais

- Quais as características clínicas da encefalomielite disseminada aguda (ADEM)?
- Que encefalite tem curso progressivo na criança por reativação de vírus latente, e que exame neurofisiológico pode ser importante para a confirmação diagnóstica?
- Quais são os agentes considerados etiológicos da síndrome de Reye e qual o quadro clínico desta patologia?

REFERÊNCIAS

Bachmeyer, C, Monchinino, G, Thulliez, P, Blum, L. Congenital toxoplasmosis from an HIV-infected woman as a result of reactivation. *J Infect.* 2006; 52:55.

Boissé, L, Gill, MJ, Power, C. HIV Infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. *Neurol Clin Ago.* 2008; 26(3):799–819.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria. 3. ed. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília, 2009.

Candiani, TM. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil – *Cad. Saúde Pública.* Jan 2007; 23(Suppl 3):S414. [S2.3].

Consenso: Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV – 2009.

Guidelines for Prevention and Treatment of opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected children. September 4, 2009.

Lortholary, O. Management of cryptococcal meningitis in AIDS: the need for specific studies in developing countries. *Chin Infect Dis*. 2007; 45:81.

Matida, LH, Ramos, AN, Henkelbach, J, Norman, Hearst. Continuing improvement in survival for children with immunodeficiency syndrome in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* Oct. 2009; 28(10):902.

Muller, M. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:251.

Nogui, FL, Mattas, S, Turcato Junior, G, Lewi, DS. Neurotoxoplasmosis diagnosis for HIV-1 patients by real-time PCR of cerebrospinal fluid. *Braz J Infect Dis*. 2009; 13:18.

Palladino, C. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS and death in a cohort of vertically HIV type 1 – infected children: 1980-2006 – *AIDS Res Hum Retroviruses*. Nov. 2009; 25(11):1091–1097.

Park, BJ, Wannemuehler, KA, Marston, BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among person living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009; 23:525.

Recommendations for use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States – May 24, 2010.

Shaubhag, MC, Rutstein, RM, Zaoutis, T, et al. Neurocognitive Functioning in Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection: Effects of Combined Therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159:651.

Skiest, DJ, Crosby, C. Survival in prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS*. 2003; 17:1787.

Van Rie, A. Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Pediatrics*. 122(1), Jul 2008.

CAPÍTULO 97

Tumores da Fossa Craniana Posterior na Infância

Marcelo Volpon Santos, Ricardo Santos de Oliveira e Hélio Rubens Machado

Criança de 10 anos, previamente hígida, procura serviço médico devido a quadro de cefaleia pulsátil holocraniana, associada a vômitos diários (duas a três vezes), turvação visual, inapetência e hiporexia. Sem antecedentes pessoais ou familiares patológicos.

Em seu exame clínico-neurológico, nota-se nistagmo horizontal e diplopia por paresia do VI nervo craniano direito (estrabismo convergente à direita). Apresenta dismetria grave bilateral, bem como disdiádococinesia. Sua marcha é atáxica, tem hiper-reflexia global grau 4 e observa-se a presença do sinal de Babinski bilateralmente. Por fim, seu exame fundoscópico mostra papiledema bilateral.

Questões

1. Quais dados de anamnese e exame clínico são importantes no caso apresentado?
2. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico?
3. Qual a principal suspeita diagnóstica e que exames são importantes para esclarecê-la?
4. Qual o diagnóstico e tratamento para este paciente?

Discussão

Os dados do quadro clínico mencionado permitem-nos, de início, definir a presença de três síndromes clínicas distintas.

O primeiro diagnóstico sindrômico a ser considerado é o de hipertensão intracraniana aguda, manifestada por cefaleia de início recente, acompanhada frequentemente de vômitos e distúrbios visuais. Este é um quadro extremamente comum nos tumores cerebrais, em especial aqueles que dificultam o fluxo nos espaços liquóricos e causam hidrocefalia obstrutiva.

A análise das características da cefaleia na criança tem grande importância quando se trata de tumores cerebrais. Por meio da anamnese, a definição minuciosa de determinada algia craniana torna possível, muitas vezes, descartar facilmente a ocorrência de lesões expansivas intracranianas, evitando assim o uso indiscriminado de exames de imagem. Estudos radiológicos do crânio sem indicação precisa frequentemente não revelam informações adicionais e oneram o sistema de saúde; por outro lado, o achado incidental de imagens sem correlação clínica causa estresse na família, podendo levar a intervenções cirúrgicas desnecessárias.

O [Quadro 97.1](#) apresenta as principais características da cefaleia relacionada com aumento da pressão intracraniana e lesões cerebrais expansivas, destacando as diferenças com outras entidades clínicas.

Quadro 97.1 Padrões clínicos da cefaleia em crianças

Hipertensão Intracraniana	Migrânea	Cefaleia Tensional	Sinusites/Alergias
Difusa ou localizada, dependendo da patologia	Lateralizada	Bitemporal, bifrontal, mediana posterior	Frontal ou facial
Progressiva	Crônica e recidivante	Crônica	Episódica
Descrição variável	Pulsátil, latejante	Em esmagamento	Em pressão ou peso
Pode acordar a criança e geralmente é pior ao acordar	Melhora com o sono	–	–
Acompanhada de vômitos, que melhoram temporariamente a dor	Vômitos esporadicamente	Precipitada pelo estresse	Sazonal
Exacerbada pelo repouso	Precipitada pelo estresse	–	Presença de rinite
Pode haver sinais neurológicos associados, dependendo da localização da lesão	Fotofobia, escotomas	–	–

A inapetência e a hiporexia, presentes nesse quadro, podem indicar lesões da região diencefálico-hipofisária, assim como baixa estatura, puberdade precoce e perda visual (por compressão do quiasma óptico).

Um segundo diagnóstico topográfico a ser considerado é a presença de acometimento cerebelar, estabelecido pela ocorrência de nistagmo, ataxia da marcha e apendicular (dismetria/disdiádococinesia).

O nistagmo pode indicar patologia vestibular, do tronco cerebral ou cerebelar. Neste caso clínico, o nistagmo presente permite-nos considerá-lo como cerebelar em virtude do seu sentido (horizontal), que caracteriza lesões do flóculo (o lobo flóculo-nodular constitui a porção anteroinferior do cerebelo). Entretanto, outros tipos de nistagmo podem ocorrer, especialmente nos tumores de fossa posterior. Lesões do vérmis cerebelar causam nistagmo vertical para cima; outras lesões cerebelares podem causar dismetria sacádica (núcleo fastigial) ou nistagmo periódico alternante (lesões maciças do hemisfério cerebelar).

A ataxia da marcha indica lesão da linha média cerebelar. Acometimento do vérmis cerebelar provoca ataxia do tronco grave, tornando difícil ou impossível ao paciente permanecer em pé. A marcha torna-se cambaleante, com o corpo balançando de um lado a outro, e o paciente adota uma base alargada. Este tipo de alteração ao caminhar é facilmente distinguível de outras síndromes de distúrbio da marcha.

Da mesma forma, a ocorrência de dismetria e disdiádococinesia está relacionada com lesões dos hemisférios cerebelares. Esses sinais são mais frequentemente observados em crianças maiores (acima de 5 anos); nas menores, os pais geralmente referem que a criança está tropeçando ou caindo mais que o habitual, e derrubando ou quebrando objetos mais facilmente.

Por fim, a presença de hiper-reflexia e sinal de Babinski bilateralmente indicam a ocorrência de síndrome piramidal por acometimento do trato corticoespinal, neste caso, no nível do tronco cerebral.

Portanto, estamos frente a um quadro de acometimento cerebelar e do tronco cerebral, além de hipertensão intracraniana. O aumento da pressão intracraniana, neste caso, deve-se provavelmente a hidrocefalia obstrutiva por oclusão do aqueduto cerebral (de Sylvius) e/ou do IV ventrículo. De posse dessas informações, é possível estabelecer um diagnóstico topográfico, tendo como hipótese mais provável a presença de uma lesão expansiva na fossa posterior.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES EXPANSIVAS DA FOSSA POSTERIOR

Existem três principais categorias de lesões expansivas que podem se localizar na fossa posterior da criança: lesões infecciosas, malformações congênitas e neoplasias.

Os abscessos e os granulomas são lesões raras na fossa posterior da criança. Sua apresentação clínica comumente inclui febre e meningismo, e sua ocorrência depende fundamentalmente de um foco infeccioso contíguo (como meningites, mastoidites, otites ou celulites do couro cabeludo) ou de disseminação hematogênica. Outro fator de risco é a imunossupressão. As malformações congênitas da fossa posterior não constituem um grupo de lesões expansivas *per se*, porém os sintomas cerebelares e principalmente a hidrocefalia obstrutiva podem acontecer. Os dois principais exemplos são a malformação de Arnold-Chiari tipo I e a malformação de Dandy-Walker. No primeiro, a herniação das tonsilas cerebelares pelo forame magno pode levar a sintomas cerebelares e ataxia, bem como piramidalismo, sintomas de siringomielia (dissociação siringomiélica) e espasticidade; no entanto, seus sintomas mais comuns incluem dor cervicogênica por compressão das raízes nervosas cervicais e paresia dos nervos cranianos baixos (bulbares). A malformação de Dandy-Walker, por sua vez, manifesta-se principalmente com agenesia do vérmis cerebelar e formação de grande cisto na fossa posterior; sintomas relacionados com a hidrocefalia e epilepsia (por malformações do córtex cerebral associadas) representam sua apresentação clínica mais comum.

Voltando ao nosso caso clínico, e diante dos dados já expostos, percebe-se que as lesões neoplásicas da fossa posterior são, de fato, a principal hipótese diagnóstica. Passamos, então, a discutir esta entidade nosológica, com uma pequena introdução geral sobre os tumores cerebrais da infância.

ASPECTOS GERAIS DOS TUMORES CEREBRAIS NA INFÂNCIA

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são os tumores sólidos mais frequentes na população pediátrica, representando o segundo câncer pediátrico mais comum, superados apenas pelas doenças linfoproliferativas. As neoplasias do SNC constituem um grupo heterogêneo quanto: à origem celular, à localização, ao padrão de disseminação, ao quadro clínico, à história natural, à idade de ocorrência e ao prognóstico.

Em uma série publicada por [Baldwin et al., \(2004\)](#), os tumores do SNC pediátricos correspondem a 16% de todas as neoplasias da infância, com uma incidência estimada de 2,7 casos em cada 100.000 crianças (0-18 anos) por ano.

Em um estudo populacional conduzido por [Kaatsch e colaboradores \(2001\)](#) na Alemanha, foram observados no período de 1990 a 1999, 3.268 tumores cerebrais malignos (19,4%), em pacientes com idade inferior a 15 anos. Os autores calcularam a probabilidade de um recém-nascido desenvolver um tumor cerebral no período de 15 anos, sendo de aproximadamente 0,04%. Na Alemanha, são diagnosticados mais de 300 novos casos de tumores cerebrais por ano. A incidência varia entre 1,7 e 4,1/100.000 crianças, em séries publicadas. A população brasileira, segundo dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) do último censo de 2008, apresenta 88.540.000 indivíduos com idade inferior a 18 anos (46,6%). Se os dados referentes aos casos novos de tumores cerebrais forem utilizados para o Brasil, existiriam em torno de 1.505 casos novos por ano (www.ibge.gov.br). Dados epidemiológicos relatados em populações pequenas e homogêneas, a exemplo de países como Suécia e Dinamarca, confirmam que o aumento da prevalência dos tumores do SNC em crianças e adolescentes é uma tendência epidemiológica de fato, e não decorre apenas da maior precisão do diagnóstico desses tumores.

A etiologia dos tumores do SNC permanece indeterminada na maioria dos casos. Alguns fatores de risco foram estudados, como síndromes genéticas (neurofibromatose tipos I e II), esclerose tuberosa e uso de radioterapia terapêutica. Até o presente não foi identificada uma associação forte e consistente entre exposições ambientais, alimentação e o desenvolvimento específico de tumores do SNC.

A classificação histológica dos tumores do SNC tem sido um desafio há mais de um século, havendo numerosas classificações na literatura. Recentemente, a classificação proposta pela Organização

Mundial da Saúde (OMS) foi modificada, dividindo os tumores do SNC primários do tecido neuroepitelial em tumores gliais (astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, tumores do plexo coroide e outros), tumores mistos neurais e gliais (gangliogliomas, xantoastrocitomas e outros), tumores neurais (neurocitomas e gangliocitomas), tumores embrionários (meduloblastomas, tumores neuroectodérmicos primitivos – PNET e outros) e tumores de células da pineal.

A [Tabela 97.1](#) demonstra, de modo simplificado, a classificação atual dos tumores cerebrais de origem neuroepitelial, segundo a OMS.

Tabela 97.1

Classificação dos tumores do SNC derivados do tecido neuroepitelial, segundo a OMS

Tumores de origem neuroepitelial
Tumores Gliais
Tumores astrocíticos (astrocitomas pilocítico, fibrilar) Astrocitoma anaplásico
Tumores oligodendrogliais Oligodendroglioma Oligodendroglioma anaplásico
Tumores ependimários Ependimoma Ependimoma anaplásico Ependimoma mixopapilar
Tumores do plexo coroide Papiloma do plexo coroide Adenoma de plexo coroide Carcinoma do plexo coroide
Gliomas mistos e de origem incerta Oligoastrocitomas, ependimoastrocitomas, oligoastroependimomas
Glioblastoma multiforme
Tumores mistos de origem glial e neuronal
Ganglioglioma (anaplásico) Xantoastrocitoma pleomórfico Tumores de células gigantes sub-ependimários
Tumores neurais
Gangliocitoma Neurocitoma
Tumores embrionários
PNET de fossa posterior (meduloblastoma) PNET demais localizações com diferenciação Astrocítica, ependimal, neuronal ou misto Meduloeptelioma Tumor teratoide-rabdoide

TUMORES DA FOSSA POSTERIOR NA INFÂNCIA

Na população pediátrica, mais da metade dos tumores do SNC ocorre na fossa posterior, apesar desta conter apenas 25% do volume craniano. Se forem considerados apenas os tumores malignos em crianças abaixo dos 10 anos de idade, as neoplasias do tronco são tão frequentes quanto as cerebrais e

os tumores do cerebelo são muito mais comuns que os cerebrais.

Existem dois períodos distintos durante a infância e a adolescência nos quais os tumores supratentoriais são mais frequentes do que os infratentoriais, correspondendo aos 2 primeiros anos de vida e após os 12 anos de idade.

Os tumores localizados na fossa posterior frequentemente obstruem a circulação liquórica, causando hidrocefalia e hipertensão intracraniana (HIC), às vezes, sendo estas as manifestações iniciais ou únicas do tumor. Nos gliomas difusos da ponte, a hidrocefalia só surge tardiamente. A hidrocefalia em crianças abaixo dos 2 anos de idade manifesta-se com quadro clínico de macrocefalia e abaulamento da fontanela, pois nessa idade as suturas ainda estão patentes. Em crianças acima dos 2 anos de idade, há a manifestação clássica de cefaleia e vômitos matinais. Geralmente, os vômitos resultam em melhora da cefaleia. O edema da papila pode ser observado. Nos meduloblastomas, o tumor cresce inicialmente para dentro do IV ventrículo sem manifestação clínica alguma. Nos tumores de crescimento mais rápido, a HIC é precoce e se manifesta mais intensamente. O quadro clínico depende, sobretudo, da localização da lesão.

A localização vermiana dos meduloblastomas faz com que a síndrome cerebelar seja de predomínio axial, enquanto nos astrocitomas há a tendência de que os sinais cerebelares sejam mais apendiculares. Nos ependimomas, a ataxia pode ser tanto axial quanto apendicular, geralmente estando associada ao envolvimento também dos nervos cranianos. Como ocorre em crianças muito jovens, por vezes a ataxia não é bem caracterizada. Em crianças maiores, a marcha ebriosa e a dismetria são mais facilmente demonstradas ao exame clínico. Já nos gliomas difusos da ponte, há disfunção de longas vias (p. ex.: hemiparesia) e dos nervos cranianos, sem HIC. A presença de estrabismo convergente e de diplopia por paralisia do sexto nervo craniano pode ser consequência somente da HIC, não sendo um sinal de localização do tumor.

O crescimento do tumor dentro da fossa posterior pode causar hérnia das amígdalas cerebelares através do forame magno. A criança passa a ter uma inclinação da cabeça que pode ser confundida e tratada como um torcicolo, atrasando o diagnóstico. Apesar dos achados clínicos sugestivos, não há um sinal patognomônico para diferenciar meduloblastomas dos ependimomas ou astrocitomas. A história mais curta sugere a ocorrência de tumores mais agressivos. Podem surgir sinais não específicos como turvação da visão, mudança de comportamento, irritabilidade, meningismo, entre outros.

DIAGNÓSTICO

As principais ferramentas para o diagnóstico das neoplasias cerebrais na infância, especialmente os tumores de fossa posterior, são os exames de neuroimagem. O eletroencefalograma frequentemente é normal. A coleta de LCR deve ser feita para avaliar a presença de disseminação leptomeningea do tumor, porém, devido ao risco de herniação transtentorial, este procedimento geralmente é feito após a excisão cirúrgica do tumor.

Geralmente, o tumor é visto em fase inicial à tomografia computadorizada (TC) do crânio. Na TC sem contraste, os meduloblastomas são lesões classicamente hiperdensas, medianas, com bordas bem definidas. A hiperdensidade deve-se à alta celularidade desses tumores. Embora o meduloblastoma seja quase sempre vermiano, pode ocorrer num hemisfério cerebelar ou mesmo no ângulo pontinocerebelar. A presença de calcificações é vista em até 10% dos casos, e os cistos são raros. A captação de contraste costuma ser intensa e homogênea. A presença de hidrocefalia supratentorial é frequente não só nos meduloblastomas, mas também nos ependimomas e astrocitomas cerebelares.

A RM do crânio fornece imagens detalhadas, sendo o exame de escolha para as lesões da fossa posterior. Nos astrocitomas do cerebelo, o tumor aparece na TC como uma lesão hipodensa ou

isodensa em relação ao tecido circunvizinho. Geralmente, há uma parte cística, podendo haver um nódulo mural. Há uma boa e homogênea captação de contraste. Nos tumores císticos, a captação de contraste pode ser somente do nódulo mural ou envolver toda a parede do cisto. A TC dos ependimomas mostra a lesão isodensa, hiperdensa ou de densidade mista. Há calcificações em 50% dos casos, que costumam captar contraste de forma heterogênea. Uma das características desses tumores é sua localização, saindo do quarto ventrículo para o ângulo pontinocerebelar ([Figura 97.1](#)).

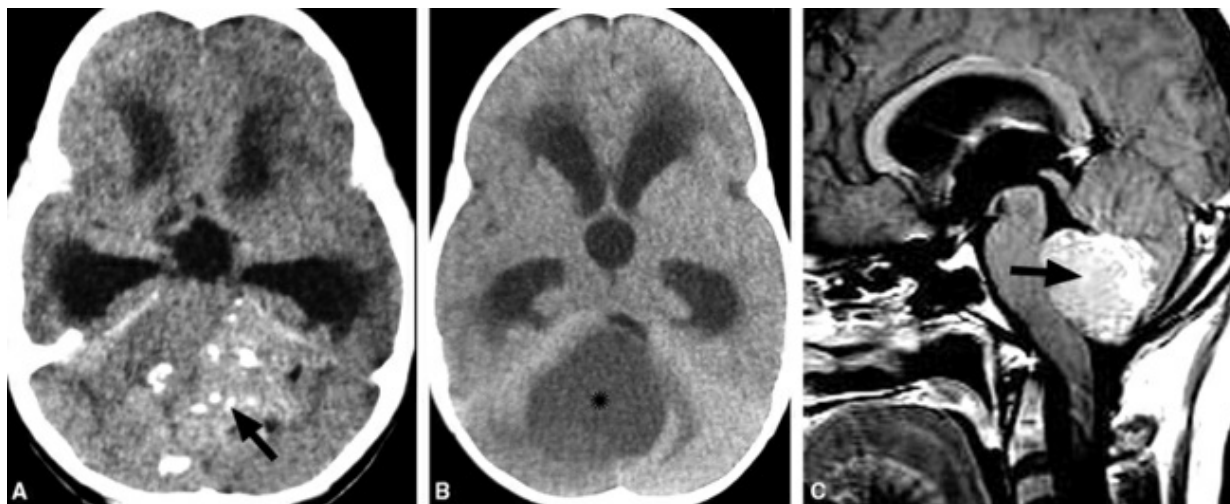


FIGURA 97.1 (A) TC do crânio sem contraste mostrando um ependimoma com calcificações levemente hiperdensas (*seta*). Notar o tumor dirigindo-se para o ângulo pontinocerebelar, a partir do quarto ventrículo. (B) TC do crânio compatível com astrocitoma cerebelar, com sua porção cística hipodensa (*asterisco*). (C) RM sagital, ponderada em T1, após administração do contraste endovenoso evidenciando uma lesão compatível com meduloblastoma do verme cerebelar, hiperdenso (*seta*). Nos três casos, observa-se hidrocefalia supratentorial.

Nos meduloblastomas a RM evidencia uma massa no quarto ventrículo isointensa em T1, com captação homogênea de contraste. Raramente há heterogeneidade e degeneração cística. Algumas vezes, já no exame inicial, descobrem-se metástases do tumor por via liquórica. Nos ependimomas, o tumor se origina no assoalho do quarto ventrículo e se dirige aos recessos laterais, por onde sai para o ângulo pontinocerebelar. Outra característica é a exteriorização do tumor através do forame de Magendie para o espaço subaracnóideo cervical. O tumor apresenta-se heterogêneo pela presença de pequenos cistos e hemorragias. Calcificações são comuns. Os astrocitomas têm componentes císticos que são isointensos em T1 e hiperintensos em T2. O nódulo mural é captante de contraste. A parede do cisto pode ou não captar contraste ([Figura 97.2](#)).



FIGURA 97.2 RM em corte axial, ponderada em T1, após administração do contraste endovenoso, evidenciando um astrocitoma cerebelar com captação de contraste pela parede do cisto.

A [Figura 97.3](#) mostra os exames de neuroimagem do nosso caso clínico.

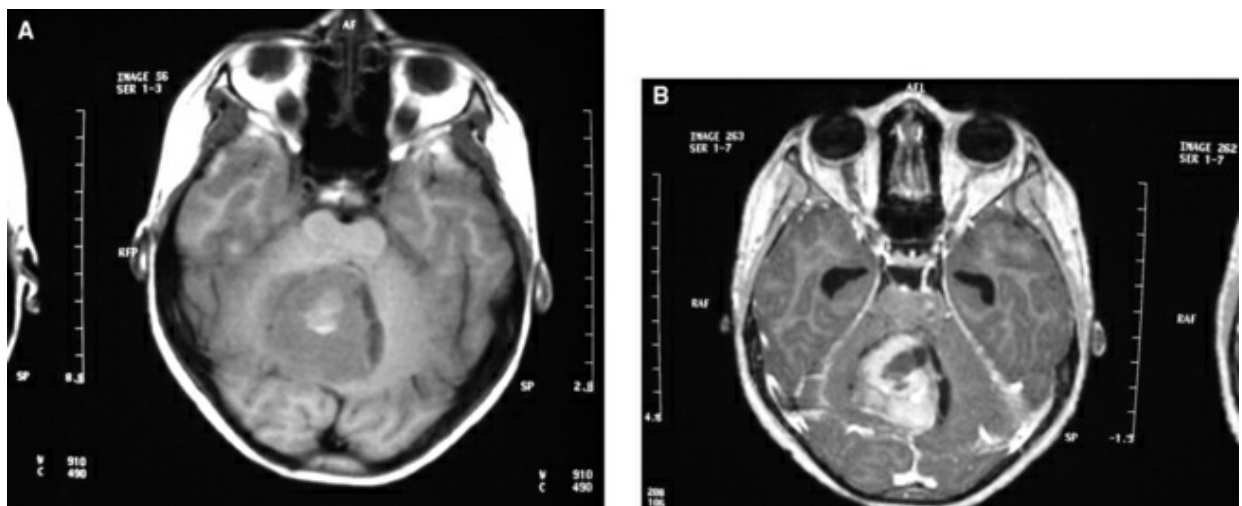


FIGURA 97.3 Caso clínico. Imagens ponderadas em T1. (A) Sem contraste. (B) Com contraste.

A [Figura 97.3A](#), representando uma imagem de ressonância magnética ponderada em T1, mostra uma lesão isointensa ao parênquima cerebral ocupando o interior do IV ventrículo, homogênea; após a injeção de contraste, nota-se captação relativamente homogênea, a não ser por pequena área hipocaptante no seu interior.

As imagens da [Figura 97.4](#) mostram em melhor detalhe as relações anatômicas da lesão; não há exteriorização do tumor para espaços liquóricos adjacentes nem componentes císticos. Desta forma,

reunindo as informações clínicas e radiológicas, chegamos à conclusão de que o diagnóstico mais provável, especificamente, é o de um meduloblastoma; este, de fato, foi o diagnóstico anatomopatológico definitivo, após tratamento cirúrgico. Os aspectos terapêuticos serão discutidos a seguir.

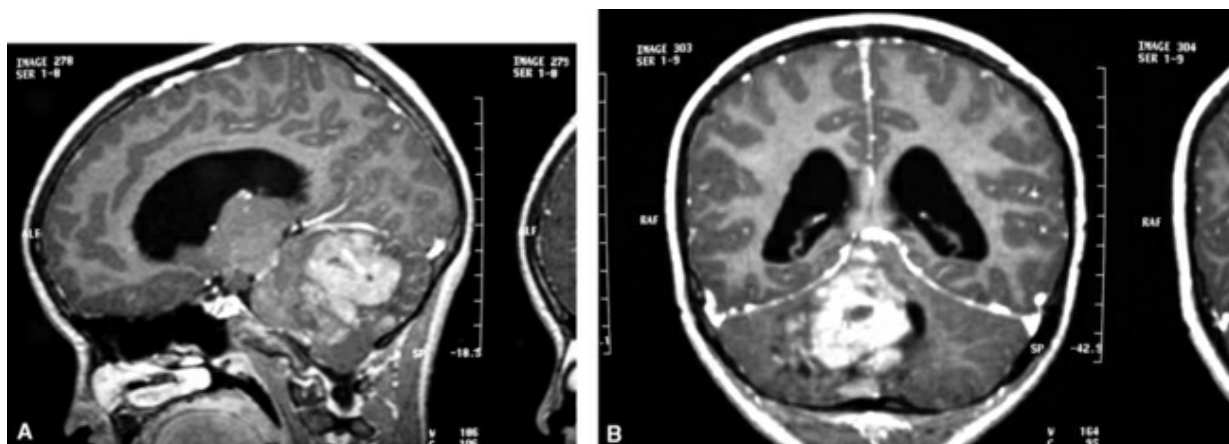


FIGURA 97.4 Caso clínico. Imagens ponderadas em T1. (A) Corte sagital. (B) Corte coronal.

TRATAMENTO

O tratamento dos tumores cerebrais pediátricos, no caso, da fossa posterior invariavelmente inclui a ressecção cirúrgica, que pode ser acompanhada de quimio ou radioterapia adjuvante, a depender do tipo histológico do tumor. As indicações de cirurgia nessas neoplasias incluem o diagnóstico histológico, a ressecção mais radical possível com segurança e a desobstrução das vias líquóricas. No pré-operatório, devem ser avaliadas as condições gerais da criança. Existe alguma controvérsia quanto ao tratamento da hidrocefalia antes da cirurgia do tumor.

Alguns autores preconizam a utilização de corticosteroide seguido de cirurgia precoce, enquanto outros preconizam o uso de derivações ventriculares com implante de válvulas ou derivações ventriculares externas. Com isso, haveria redução rápida da HIC e um melhor planejamento para preparar a cirurgia de forma eletiva. Entretanto, a derivação ventriculoperitoneal (DVP) é um procedimento que traz sua própria carga de complicações, principalmente aquelas relacionadas com infecção. Além disso, já foram descritos casos de disseminação peritoneal do tumor pela DVP, em casos de meduloblastoma. A terceiroventriculostomia endoscópica (TVE) pré-operatória também tem sido utilizada nestes casos por alguns autores.

Em relação à posição operatória, o decúbito ventral com a cabeça presa em suporte com pinos tipo Mayfield[®] é a posição preferida pela maioria dos neurocirurgiões pediátricos. Em crianças com idade inferior a 3 anos, a cabeça permanece apoiada sobre um suporte acolchoado tipo “ferradura”. A posição sentada, preferida por alguns, tem risco de ocasionar embolia gasosa. Existe uma perda não controlada de líquido, uma vez que a dura-máter é aberta, sendo causa de pneumoencéfalo, além de ser menos confortável para o cirurgião, porém o campo cirúrgico apresenta menor quantidade de sangue. Outra possibilidade é a posição lateral, com a cabeça rodada para baixo e em flexão. Esta posição permite ao cirurgião permanecer sentado durante a cirurgia, não existindo o risco de embolia aérea, e o anestesista pode ter acesso ao tubo endotraqueal, se necessário. A desvantagem é que o cirurgião deve ficar atento à linha média para não lateralizar a dissecação cirúrgica, deixando uma lesão residual

(Figura 97.3).

A craniotomia é preferida em relação à craniectomia, pois tenta refazer a anatomia original, reduzindo as chances de cerebeloptose e de pseudomeningocele, além de facilitar uma eventual reoperação. Quase nunca é necessário retirar a lâmina de C1, mas alguns ependimomas que se projetam em “dedo de luva”, através do forame de Magendie sobre a medula cervical só terão essa porção do tumor ressecada se forem abertas as lâminas cervicais correspondentes. A abordagem do tumor através da fissura cerebelobulbar (acesso telovelar) tem sido utilizada atualmente. Inicialmente, abre-se a aracnoide entre a tonsila e a úvula e entre a tonsila e o lobo biventre. A seguir, abre-se a tela coroide do forame de Magendie aos forames de Luschka, expondo os recessos laterais do quarto ventrículo. Além da visão de um recesso lateral ao outro, há excelente visão do óbex ao aqueduto. Essa técnica é utilizada tanto para a ressecção dos meduloblastomas quanto dos ependimomas, pois permite acesso ao ângulo pontinocerebelar. Após a cirurgia, é fundamental a obtenção de um exame de imagem controle, para avaliar o grau de ressecção. Os astrocitomas pilocíticos não requerem tratamento adjuvante se forem totalmente ressecados. No caso dos meduloblastomas e dos ependimomas, a ressecção deve ser a mais radical possível, e ambos necessitam de terapia adjuvante complementar, para melhor prognóstico. A sobrevida, em 5 anos, para os ependimomas com ressecção total e radioterapia varia entre 40% e 60%, nas diferentes séries publicadas, para os meduloblastomas é 70% e para os astrocitomas é 95%. Nas recorrências dos meduloblastomas, deve ser estudado todo o neuroeixo, a fim de se pesquisarem outros implantes tumorais. Recorrências de ependimomas são mais comuns, pela maior chance de não terem sido ressecados totalmente na primeira cirurgia. Se possível, deve-se tentar a reoperação ou o tratamento oncológico. Recorrências dos astrocitomas são raras.

A criança do nosso caso clínico foi submetida a tratamento cirúrgico, sendo inicialmente tratada sua hidrocefalia por meio de terceiroventriculocisternostomia endoscópica, e logo posteriormente sendo ressecado completamente o tumor. Foi submetida a radioterapia e quimioterapia pós-operatórias, e permaneceu clinicamente estável por 2 anos, quando exames de imagem de controle mostraram pequena recidiva junto ao vérmis. A paciente foi então reoperada e submetida a novo ciclo de quimioterapia, e atualmente, 4 anos após o início do tratamento, encontra-se assintomática e sem sinais de recidiva tumoral.

Questões adicionais

- Quais são as relações anatômicas das estruturas da fossa craniana posterior?
- Qual é a relação dessas estruturas com os sintomas e sinais clínicos e com o tratamento cirúrgico?
- Quais são os achados anatomopatológicos e histológicos mais comuns desses tumores?

REFERÊNCIAS

Baldwin, RT, Preston-Martin, S. Epidemiology of brain tumors in childhood: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004; 199(2):118–131.

Barkovich, AJ. Neuroimaging of pediatric brain tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1992; 3(4):739–769.

Bognar, L, Borgulya, G, Benke, P, Madarassy, G. Analysis of CSF shunting procedure requirement in children with posterior fossa tumors. *Child's Nervous System*. 2003; 19(5–6):332–336.

- Burger, PC, Scheithauer, BW, Pilocytic Astrocytoma. Tumors of Central Nervous System. Washington Armed Forces Institute of Pathology:, 1994:77–96
- Di Rocco, C, Iannelli, A, Ceddia, A. Intracranial tumors of the first year of life. A cooperative survey of the 1986-1987 Education Committee of the ISPN. *Child's Nervous System*. 1991; 7(3):150–153.
- Due-Tonnessen, BJ, Helseth, E. Management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: role of tumor surgery. *Pediatric Neurosurgery*. 2007; 43(2):92–96.
- Fernandez, C, Figarella-Branger, D, Girard, N, Bouvier-Labit, C, Gouvernet, J, Paredes, AP, Lena, G. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors – a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery*. 2003; 53(3):544–555.
- Frim, DM, Gupta, NPediatric Neurosurgery. Georgetown (Texas, USA): Landes Bioscience, 2006.
- Gurney, JG, Kadan-Lottick, N. Brain and other central nervous system tumors: rates, trends, and epidemiology. *Current Opinion in Oncology*. 2001; 13(3):160–166.
- Hjalmar, U, Kulldorff, M, Wahlqvist, Y, Lannering, B. Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992, a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer*. 1999; 85(9):2077–2090.
- Imielinski, BL, Kloc, W, Wasilewski, W, Liczbik, W, Puzyrewski, R, Karwacki, Z. Posterior fossa tumors in children—indications for ventricular drainage and for V-P shunting. *Child's Nervous System*. 1998; 14(6):227–229.
- Kaatsch, P, Rickert, CH, Kühl, J, Schü, J, Michaelis, J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*. 2001; 92(12):3155–3164.
- Kellog, JX, Piatt, JH, Jr. Resection of fourth ventricle tumors without splitting the vermis: the cerebellomedullary fissure approach. *Pediatric Neurosurgery*. 1997; 27(1):28–33.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon, 2007.
- Maher, CO, Raffey, C. Neurosurgical treatment of brain tumors in children. *Pediatric Clinics of North America*. 2004; 51:327–357.
- Oliveira RS, Machado HR, eds. Neurocirurgia Pediátrica – Fundamentos e Estratégias. Rio de Janeiro: DiLivros Editora, 2009.
- Osborn, AG. Tumores cerebrales y masas de tipo tumoral: clasificación y diagnóstico diferencial. In: Osborn AG, ed. *Neurorradiología diagnóstica*. Spain: Mosby; 1996:401–578.
- Packer, RJ, Cogen, P, Vezina, G, Rorke, LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-oncology*. 1999; 1(3):232–250.
- Patten, JD Diagnóstico diferencial em neurologia. London: Springer-Verlag, 2000.

- Piatt, JH, Jr. Recognizing neurosurgical conditions in the pediatrician's office. *Pediatric Clinics of North America*. 2004; 51:237–270.
- Puget, S, Boddaert, N, Viguier, D, Kieffer, V, Bulteau, C, Garnett, M, et al. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer*. 2009; 115(6):1338–1347.
- Raimondi, AJ, Choux, M, Di Rocco, C. Posterior fossa tumors. Germany: Springer-Verlag, 1993.
- Rath, GP, Bithal, PK, Chaturvedi, A, Dash, HH. Complications related to positioning in posterior fossa craniectomy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007; 14(6):520–525.
- Rickert, CH, Paulus, H. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nervous System*. 2001; 17(9):503–511.
- Rorke, LB. Pathology of brain and spinal cord tumors. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley AD, Walker ML, eds. *Pediatric Neurosurgery*. United Kingdom: Churchill Livingstone, 1999.
- Sainte-Rose, C, Cinalli, G, Roux, FE, Maixner, R, Chumas, PD, Mansour, M, et al. Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery*. 2001; 95(5):791–797.
- Santos de Oliveira, R, Barros Jucá, CE, Valera, ET, Machado, HR. Hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. Are there factors that determine a need for permanent cerebrospinal fluid diversion? *Child's Nervous System*. 2008; 24(12):1397–1403.
- Sklar, CA. Childhood brain tumors review. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2002; 15(Suppl 2):669–673. [2002.].
- Tamburrini G, D'Ercole M, Pettorini BL, Caldarelli M, Massimi L, Di Rocco C. Survival following treatment for intracranial ependymoma: a review. *Child's Nervous System* Apr 22, 2009.
- Zhou, D, Zhang, Y, Liu, H, Luo, S, Luo, L, Dai, K. Epidemiology of nervous system tumors in children: a survey of 1,485 cases in Beijing Tiantan Hospital from 2001 to 2005. *Pediatric Neurosurgery*. 2008; 44(2):97–103.

CAPÍTULO 98

Epilepsia e Doença Metabólica

Ana Paula Andrade Hamad e Livia Vianez Costa

DESCRIÇÃO DE CASO

Criança do sexo feminino, 5 meses, natural e procedente de Diadema, São Paulo. História de consanguinidade na família (pais primos em terceiro grau). Mãe G2P2, irmã com 2 anos hígida. Sem intercorrências gestacionais. Nascida de parto normal a termo, PN: 2.890 g, Apgar 6/6/9. Exame físico geral e medidas antropométricas dentro da normalidade, sem distorções. Apresentou crise epilética em sala de parto, com internação imediata em UTI, permanecendo por 20 dias, com suporte de ventilação mecânica por 9 dias. Realizados triagem para erro inato do metabolismo, US transfontanela (USTF) e perfil infeccioso – sem anormalidades. Evoluiu com crises epiléticas frequentes (várias vezes ao dia), polimórficas, não estereotipadas, sem sinais consistentes de lateralização ou localização, subentrantes, refratárias ao tratamento clínico, em uso de múltiplos esquemas medicamentosos, incluindo fenobarbital (PB), fenitoína (PHT), carbamazepina, clobazam (CLB), midazolam (MDL) e tiopental (THIO). Em uso de PB, CLB, valproato de sódio (VPA) e piridoxina foi alcançado controle de crises e a criança recebeu alta hospitalar aos 2 meses em uso dessas medicações em doses terapêuticas. Manteve-se estável por 1 mês, sem crises, atingindo marcos de desenvolvimento esperados para a idade: sorriso social, fixação visual, início de sustento cefálico, sem alterações ao exame neurológico.

No terceiro mês de vida, em uso das medicações prescritas à alta e 2 dias após suspensão da piridoxina, foi admitida no PS, com quadro de vômitos, irritabilidade e crises tônicas subintrantes não estereotipadas (ora focais em membro superior ou face à esquerda e à direita, independentes, ora generalizadas). Ao EEG, foi evidenciada desorganização difusa e assimétrica da atividade de base com atividade irritativa multifocal, com maior contingente de ondas lentas e de descargas centroparietais no hemisfério cerebral esquerdo. Foi admitido em UTI para tratamento de estado de mal epilético. Administrados diazepam, PHT, PB, MDL, THIO, com refratariedade das crises motoras de padrões diversos. Ao segundo dia de internação, foi realizado novo EEG, que evidenciou padrão de surto-supressão, com descargas multifocais, tendo sido suspensos THIO e PHT, sem melhora clínica e do padrão eletroencefalográfico. Ao exame neurológico a criança mostrou-se comatosa sob sedação, com pupilas mióticas fotorreagentes, olhar divergente, reflexo córneo-palpebral presente, com resposta em retirada dos quatro membros ao estímulo doloroso, hipertonia espástica com postura extensora em membros inferiores e flexora com mãos semicerradas em membros superiores, hiper-reflexia global e clônus espontâneo intenso.

DESCRIÇÃO DE CASO

Criança do sexo feminino, 4 meses, com consanguinidade na família; sem intercorrências gestacionais ou obstétricas; crises epiléticas polimórficas frequentes e refratárias desde o nascimento; controle de

crises com politerapia, incluindo piridoxina aos 2 meses, com estabilidade clínica e recuperação de marcos de desenvolvimento; perfis metabólico, infeccioso e USTF – sem anormalidades; suspensão da piridoxina 2 dias antes da admissão no PS; quadro clínico à admissão: vômitos, irritabilidade e crises subentrantes motoras evoluindo para estado de mal epiléptico refratário inclusive ao uso de tienembutal; EEG 1. desorganização difusa e assimétrica, com atividade irritativa multifocal; EEG 2. padrão de surto-supressão. Ao exame neurológico, mostrou-se comatosa sob sedação, com pupilas mióticas, reflexos de tronco presentes, com hipertonía espástica e sinais globais de liberação piramidal.

DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

Crises neonatais. A [Tabela 98.1](#) lista as etiologias mais frequentes das crises neonatais.

Tabela 98.1

Etiologias mais frequentes de crises neonatais

Etiologias mais frequentes de crises neonatais

Hipóxia-isquemia
Hemorragia intracraniana
 Intraventricular
 Intraparenquimatosa
 Subdural
 Subaracnóidea
Infecções do SNC
 Meningites
 Encefalites
 Intrauterinas
AVC
Metabólicas
 Hipoglicemia
 Hipocalcemia
 Hipomagnesemia
Anormalidades cromossômicas
Anormalidades congênitas
Doenças neurodegenerativas
Erros inatos do metabolismo
Crises neonatais benignas
Crises neonatais familiares benignas
Intoxicação

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

Córtico-subcortical.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Dependência de piridoxina.

- Distúrbios metabólicos outros.
- Síndromes epiléticas neonatais ou infantis precoces: Ohtahara e mioclônica precoce e epilepsia grave da infância com crises migratórias.
- Crises neonatais sintomáticas.

DIAGNÓSTICO

Para o esclarecimento diagnóstico foi realizado teste terapêutico com infusão lenta e monitorada endovenosa de 200 mg de piridoxina, com modificação do padrão eletroencefalográfico segundos após a infusão.

EEG obtido durante coma induzido por midazolam: padrão de surto-supressão com descargas multifocais.

Infusão lenta e monitorada de 100 mg EV de piridoxina durante registro por EEG.

Cinco minutos depois: ocorreu supressão das descargas epileptiformes.

EEG controle 1: 24 horas após a prova terapêutica: ausência de descargas durante os surtos.

Foi, então, iniciada a manutenção de fenobarbital (5 mg/kg/dia) e de piridoxina (50 mg/dia).

EEG controle 2 – 5 dias após: presença de atividade epileptiforme em projeção multifocal. Foi realizado ajuste de dose da piridoxina para 100 mg/dia. A criança sem novas crises epiléticas, recebendo alta hospitalar.

RM aos 4 meses: pronunciada atrofia global.

Evolução aos 5 meses, em uso de PB e piridoxina: sem crises há 2 meses e com atraso do desenvolvimento. EEG: atividade de base difusamente desorganizada, com descargas multifocais. Optou-se por manter o PB em um primeiro momento devido às lesões em RM e descargas ao EEG pela chance de evolução para epilepsia focal sintomática devido ao atraso do diagnóstico.

À ocasião, em 2003, não se dispunha de dosagem enzimática e marcadores genéticos.

DIAGNÓSTICO: DEPENDÊNCIA DE PIRIDOXINA

Crises epiléticas são manifestações comuns de encefalopatias em recém-nascidos, ocorrendo em 0,15% a 3,5% dos casos. As etiologias são diversas, inclusive entre as metabólicas, com destaque para a dependência de piridoxina (DP) ou de vitamina B₆. A DP merece atenção, não pela incidência, que é rara, entre 1:400.000 e 1:750.000 crianças, mas por se tratar de uma causa de crises refratárias passível de tratamento. Descrita pela primeira vez em 1954, trata-se de uma doença autossômica recessiva com padrão genético heterogêneo. Por muito tempo, o diagnóstico era meramente clínico. Acreditava-se haver um defeito molecular envolvendo o gene codificador da enzima ácido glutâmico decarboxilase (GAD), catalisadora da conversão do ácido glutâmico em ácido gama-aminobutírico (GABA). Um defeito na ligação da coenzima piridoxal fosfato (PLP) com a GAD seria o fator limitante na síntese do GABA. Ativação insuficiente da GAD na DP resultaria num desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios (glutamato) e inibitórios (GABA), levando a crises refratárias. Mais recentemente, a descrição da elevação plasmática do ácido pilpecólico (AP) e do alfa-aminoadípico semialdeído (AASA) nos pacientes com DP e as descobertas de mutações causais no gene ALDH7A1, que codifica a antiquitina, modificaram o cenário de teorias e o diagnóstico, que, até pouco tempo, era exclusivamente clínico. O AP é um precursor para a reação dependente do PLP envolvendo o catabolismo da lisina em glutaril-CoA. O defeito do metabolismo foi posteriormente identificado como uma deficiência de AASA desidrogenase (antiquitina), que é parte integrante da via de degradação da lisina. Desta forma, a redução de antiquitina promove o acúmulo de AP e AASA, que são marcadores de DP, podendo ser identificados no plasma, no líquido ou na urina.

Clinicamente, as crises iniciam-se durante o período intrauterino ou nos primeiros dias de vida, são frequentes, não têm um padrão semiológico próprio e não respondem a drogas antiepilépticas (DAE). Cessam, contudo, minutos após a administração de piridoxina, seja por via oral ou parenteral. Há um completo controle de crises com a piridoxina em monoterapia, com recorrência dias após sua retirada. As crianças com DP são dependentes de reposição contínua de vitamina B₆ habitualmente a doses variáveis entre 50 e 200 mg/dia ou 1 e 68 g/kg/dia, podendo, ocasionalmente, ser necessário o uso de doses mais altas (até 2.500 g/dia). Por outro lado, não há indicação de manutenção de DAE. Além de crises, pode existir hiperexcitabilidade, tremor, hipotermia. Pródromo de hipoatividade, irritabilidade ou vômitos podem preceder as crises.

Baxter (2003) sugeriu que apenas crianças cujas crises refratárias fossem controladas com piridoxina em monoterapia e que, à suspensão do tratamento, recorressem, com novo controle após a reintrodução da medicação poderiam ser diagnosticadas como PDS definitivo. Ele reconhece a existência de casos possíveis – aqueles em que não foi tentada a retirada da vitamina – e de casos prováveis, que seriam irmãos daqueles com PDS definitivo.

Testes laboratoriais – triagem metabólica, infecciosa – não acrescentam informações diagnósticas. O padrão EEG é inespecífico, consistindo em descargas epileptiformes polimórficas focais e multifocais, com surtos de paroxismos generalizados. O EEG tem alto valor diagnóstico na medida em que é um teste efetivo e reproduzível, realizado com a injeção parenteral de 50 a 200 mg de piridoxina, com pronto desaparecimento de crises e progressivo desaparecimento de atividade irritativa dentro de horas após a injeção. Deve ser feito um ajuste progressivo de dose no caso de respostas parciais ou transitórias. Vale ressaltar que essas respostas incompletas e reversíveis podem ocorrer em crianças com crises refratárias, porém não dependentes de piridoxina. Podem ocorrer ainda respostas indesejadas, como hipotonia, depressão respiratória, rebaixamento do nível de consciência e registro isoeletrico ao EEG; esta situação pode ser atribuída ao aumento súbito do nível de GABA no sistema nervoso central. Por esta razão o teste deve ser realizado sob condições de segurança e, preferencialmente, em infusão lenta. Esses achados sugerem o diagnóstico de DP nos casos típicos. Contudo, o diagnóstico é geralmente tardio, à exceção dos casos familiares, com média de 311 dias de atraso. Assim, os pacientes que não sejam tratados em idade precoce, podem vir a apresentar anormalidades cerebrais estruturais difusas e, eventualmente, cursarem com crises recorrentes provavelmente decorrentes destas lesões, caracterizando epilepsia focal sintomática.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Distúrbios metabólicos

A deficiência de antequitina, além do acúmulo de AP e de AASA, promove ainda o acúmulo de Δ^1 -piperideno-6-carboxilato. O acúmulo de carboxilato forma um produto condensado em associação ao PLP, reduzindo o nível deste no cérebro. O PLP é a forma biologicamente ativa da vitamina B₆. Além da DP, pode haver dependência de PLP, cofator de cerca de 100 reações enzimáticas, fundamentais para a síntese, função e o catabolismo de neurotransmissores. A oxidação do fosfato de piridoxina e de piridoxamina em PLP é catalisada pela enzima piridoxamina fosfato oxidase (PNPO). A dependência de PLP secundária à deficiência de PNPO foi reconhecida como um distúrbio independente de DP. Posteriormente foram identificadas mutações no gene PNPO, que codifica a PNPO. O quadro clínico associado é sofrimento fetal e crises refratárias inclusive à piridoxina, devendo ser feita a reposição de PLP de 30 a 100 mg/kg/dia distribuído em até seis doses. Enquanto a vitamina B₆ é bem tolerada (em altas doses, pode causar neuropatia sensitiva) o PLP não o é, devendo ser administrado a nível entérico

e com doses fracionadas. São peculiaridades da dependência de PLP em relação à DP: maior risco de prematuridade e sinais mais precoces de encefalopatia, presença de acidose láctica e hipoglicemia, de metabólitos de neurotransmissores no líquido e ausência de elevação de AP e AASA.

Em superposição ou independentemente da DP existem as crises neonatais responsivas ao ácido fólico – crises intratáveis iniciadas nas primeiras horas ou dias de vida; a suplementação com ácido fólico, 2,5-8 mg/ dia em duas tomadas, interrompem as crises. Persistem pacientes com DP sem marcadores de mutação de antequitina, enquanto pacientes com crises neonatais responsivas a ácido fólico podem apresentar deficiência de antequitina comprovada, inclusive com alterações genéticas. Isto significa que os pacientes com crises tratáveis com ácido fólico apresentam deficiência de antequitina, tal qual aqueles com DP. É, portanto, recomendada a suplementação de vitamina B6 e de ácido fólico para pacientes com deficiência de antequitina e considerar ainda uma dieta restrita em lisina.

O esclarecimento das encefalopatias neonatais vitamina-dependentes promoveu o desenvolvimento de vários protocolos para diagnóstico e tratamento de crises neonatais ou precoces na infância, refratárias, de etiologia desconhecida.

O DNA deve ser armazenado para testes genéticos futuros. Coleta de urina, sangue e líquido deve ser realizada para análises bioquímicas específicas. Os resultados dessas análises não estarão disponíveis de imediato, tornando o diagnóstico clínico-eletrográfico ainda primordial. A criança deve ser colocada em UTI com EEG contínuo. Devem ser administrados PLP e piridoxina por 3 a 5 dias, com excelente resposta clínica como prova terapêutica dessas condições. Pode-se fazer a opção por manter apenas o PLP caso haja tolerabilidade até que se disponham das análises químicas para direcionar o tratamento para PLP ou para piridoxina complementada por ácido fólico.

Entre outras condições metabólicas que cursam com crises refratárias de início precoce, estão as apresentadas a seguir.

DOENÇA DE DE VIVO OU DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA TRANSPORTADORA DA GLICOSE

Tem início precoce, com crises como primeiro sintoma, seguidas de atraso do desenvolvimento e microcefalia. EEG e RM são inespecíficos. Os marcadores da doença são a hipoglicorraquia e a baixa relação entre os valores de glicose no LCR e no sangue. Os níveis de lactato no líquido estão igualmente reduzidos. As crianças podem se beneficiar de dieta cetogênica.

DOENÇA DE ALPERS

Trata-se de uma encefalopatia rapidamente progressiva, com crises polimórficas intratáveis e degeneração neuronal difusa. Mioclonia é um padrão característico, com alteração de coordenação. Nas fases finais ocorrem cegueira e atrofia óptica. Frequentemente, associa-se a doença hepática.

HIPERGLICINEMIA NÃO CETÓTICA

Caracteriza-se por coma de instalação rápida, com hipotonia, períodos de apneia, crises epiléticas e mioclonias erráticas. Movimentos anormais dos olhos são comumente observados. O EEG mostra padrão de surto-supressão. Agenesia de corpo caloso e anormalidades corticais em giros podem ser encontradas. A concentração de glicina no sangue, na urina e no LCR encontra-se elevada, com particular aumento na relação de glicina LCR/sangue. O tratamento inclui o uso de benzoato de sódio e

antagonistas de receptor de NMDA, como o dextrometorfano.

SÍNDROMES EPILÉPTICAS NEONATAIS OU INFANTIS PRECOCES

Síndrome de Ohtahara

Tem início geralmente nos primeiros dias de vida, algumas vezes durante a vida intrauterina ou após os 3 meses. Os principais achados clínicos e eletroencefalográficos consistem em crises tônicas e padrão de surto-supressão, respectivamente, que ocorrem, tanto em vigília quanto no sono. As crises podem ser generalizadas e simétricas ou focais, podendo ocorrer, menos frequentemente, crises clônicas erráticas ou dimidiadas. Associação mais comum a anormalidades graves e malformações do desenvolvimento cortical.

Encefalopatia mioclônica precoce

Inicia-se nos primeiros dias de vida, algumas vezes imediatamente após o nascimento. Manifesta-se por uma tríade de crises intratáveis com abalos mioclônicos precoces, evoluindo para crises focais simples e posteriormente para espasmos infantis. Mioclonias erráticas são o tipo de crise mais característico, que define a doença. O desenvolvimento pode ser anormal desde o início das crises ou apresentar rápida deterioração após a instalação da epilepsia. Pode cursar com hipotonia axial evidente, hipertonia apendicular com sinais piramidais bilaterais, movimentos oculares desconjugados, dispneia e opistótono. Ao EEG, padrão de surto-supressão. A etiologia é muitas vezes indefinida, associando-se frequentemente a doenças do metabolismo.

Epilepsia grave da infância com crises migratórias

Descrita em 1995, caracteriza-se por crises focais, frequentes e refratárias de início precoce (entre 1 dia de vida e 6 meses), polimórficas, com padrão eletrográfico multifocal, e por progressiva involução do desenvolvimento. Etiologia indefinida sem alterações específicas à imagem.

QUESTÕES ADICIONAIS

- Como proceder à investigação diagnóstica de crises neonatais?
- Como conduzir o tratamento de crises neonatais?
- Existem crises neonatais benignas?

REFERÊNCIAS

Basura, GJ, et al. Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry. *Eur J Pediatr*. 2009; 168(6):697–704.

Baxter, P. Pyridoxine-dependent seizures: a clinical and biochemical conundrum. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1647(1–2):36–41.

Coppola, G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 5):49–51.

Gallagher, RC, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol.* 2009; 65(5):550–556.

Gospe Jr. SM. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J.* 33(1): 1-12.

Gospe, SM, Jr. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2006; 19(2):148–153.

Hoffmann, GF, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(1):96–99.

Hyland, K, et al. Folinic acid responsive seizures: a new syndrome? *J Inherit Metab Dis.* 1995; 18(2):177–181.

Lyon, G, et al. *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*, 3. ed. New York: McGraw Hill, 1996.

Mills, PB, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(8):1077–1086.

Pearl, PL, Gospe, SM. Pyridoxal phosphate dependency, a newly recognized treatable catastrophic epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(1):2–4.

Pearl, PL. New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32(2):204–213.

Plecko, B, et al. Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epilepsy and mutations of the antiquitin (ALDH7A1) gene. *Hum Mutat.* 2007; 28(1):19–26.

Plecko, B, et al. Pipecolic acid elevation in plasma and cerebrospinal fluid of two patients with pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol.* 2000; 48(1):121–125.

Tharp, BR. Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2002; 43(Suppl 3):2–10.

Epilepsia no Primeiro Ano de Vida

Maria Durce Costa Gomes

Lactente hígido, filho de pais não consanguíneos, sem antecedentes de risco. Aos 4 meses é notada hipotonia axial com atraso do sustento cervical e “indiferença” na interação social. Aos 7 meses tiveram início episódios de súbita extensão do braço direito, de forma estereotipada, em surtos com até 2 a 3 minutos de duração, vários episódios em cada surto. Posteriormente, os movimentos tornaram-se mais complexos: extensão seguida de flexão dos dois braços e da região cervical, o que muitas vezes deixava a criança irritada.

Ao exame neurológico, a criança apresentava-se alerta, com pouco contato visual e interação com o examinador, e pouco interesse por brinquedos. O tônus muscular estava discreta e globalmente diminuído, com prejuízo do controle do tronco: não conseguia sentar-se com apoio nem realizar trocas posturais e mudanças de decúbito. Não havia déficits motores localizados, alteração de reflexos osteotendíneos ou de sensibilidade, sinais de disfunção de vias cerebelares ou nervos cranianos. A linguagem era composta por pequenos sons guturais sem intenção comunicativa. O exame físico não apresentava nenhuma alteração.

Questões

1. Que dados de anamnese, exame físico e exame neurológico são relevantes?
2. Existem sinais na descrição dos eventos que permitam identificar e classificá-los?
3. Qual o diagnóstico provável? Que exame poderia confirmar a suspeita?
4. Quais os diagnósticos diferenciais?

Respostas

1. Além da descrição dos eventos, são importantes: A) a idade de início dos sintomas, que serve de guia à lista de diagnósticos prováveis: distúrbios com início no primeiro ano de vida. B) Os antecedentes pessoais negativos para desvios genéticos e insultos perinatais, que podem sugerir ausência de lesão estrutural extensa do sistema nervoso central, embora não possam excluir lesões pequenas. C) O atraso no DNPM, que aponta para a presença de um distúrbio significativamente grave interferindo nas aquisições funcionais. Como não há descrição de sinais mais precoces, há possibilidade de que o atraso atual e os eventos motores possam ser decorrentes da mesma etiologia.
2. Os seguintes detalhes na descrição dos eventos são relevantes: início abrupto, comportamento estereotipado e resolução espontânea. A hipótese de um distúrbio paroxístico é plausível, seja ele de natureza epiléptica ou não. A etiologia epiléptica é fortemente sugestiva, em virtude da descrição e persistência do quadro e da alteração comportamental da criança (irritação). Os movimentos de extensão-flexão dos membros superiores associados à flexão cervical, ocorrendo em surtos, nesta faixa etária, são classicamente identificados como espasmos infantis. Os espasmos são crises epiléticas

atualmente classificadas como generalizadas, autolimitadas.

3. Os espasmos infantis são típicos de uma encefalopatia epiléptica idade-dependente que incide no primeiro ano de vida: a síndrome de West (SW). A SW consiste numa tríade clássica: espasmos, retardo neuropsicomotor e presença de um padrão eletroencefalográfico patognomônico conhecido como hipsarritmia. Este padrão é constituído por atividade epileptiforme generalizada, contínua ou quase contínua, com paroxismos de amplitudes extremamente elevadas, morfologia e localização variadas, ocupando todas as áreas cerebrais e dando um aspecto caótico ao traçado ([Figura 99.1](#)). Assim, na suspeita clínica de SW é imperativa a realização do exame de eletroencefalograma (EEG) para a constatação da hipsarritmia.

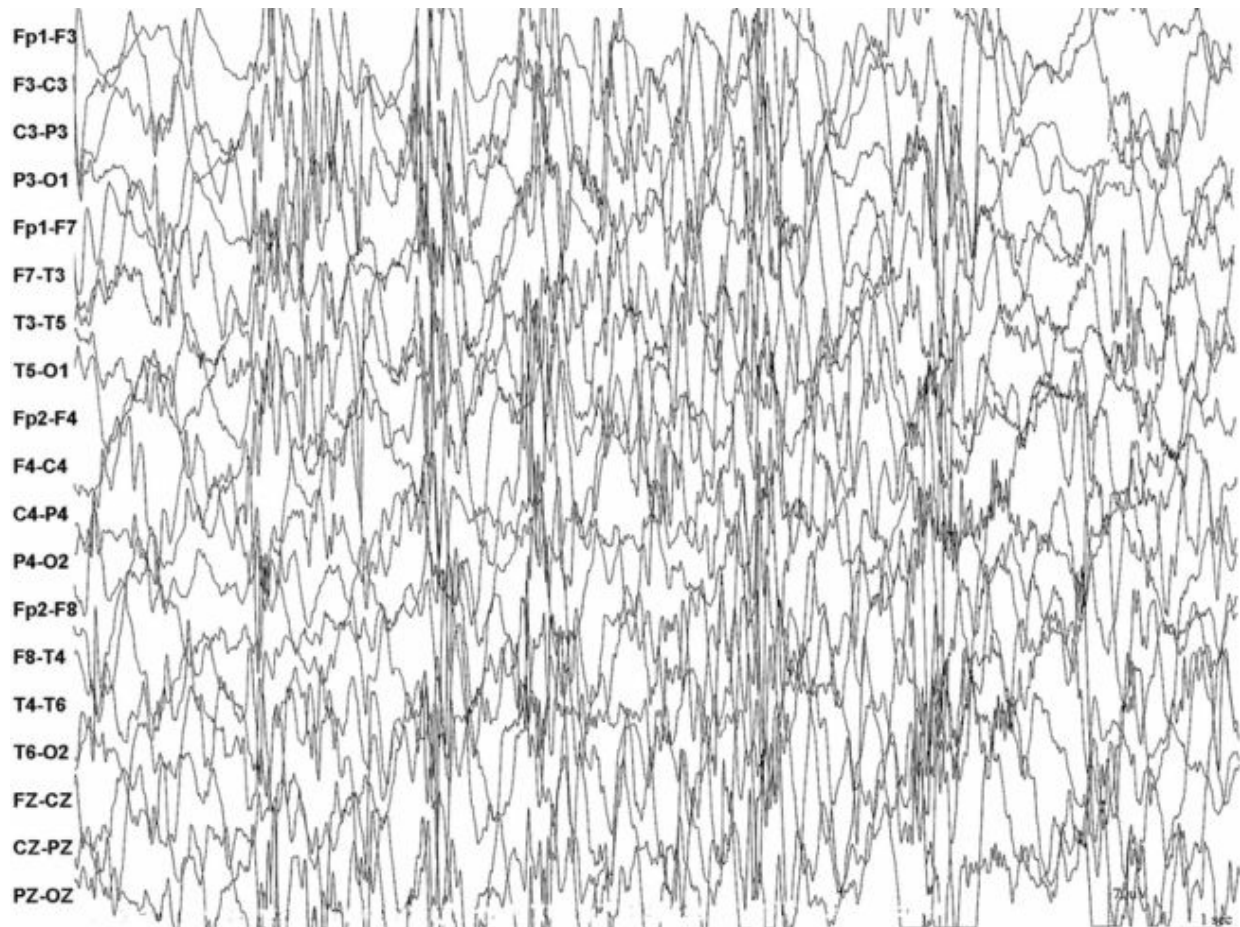


FIGURA 99.1 EEG evidenciando padrão de hipsarritmia.

A SW é uma importante síndrome epiléptica da infância precoce. Sua incidência varia de 2,9 a 4,5 por 100.000 nascidos vivos e sua prevalência em torno de 0,25 por 1.000 lactentes com discreto predomínio no sexo masculino. Segundo a etiologia, pode ser classificada em sintomática, em 70% dos casos, ou criptogênica. Fatores etiológicos já descritos são: insultos hipóxico-isquêmicos, erros inatos do metabolismo, distúrbios do desenvolvimento cortical, síndromes neurocutâneas, com destaque para o complexo esclerose tuberosa (CET).

Os espasmos geralmente iniciam-se no primeiro ano de vida, com pico em torno dos 6 meses. Clinicamente são observadas contrações da musculatura axial, com duração de 2 a 3 segundos, ocorrendo agrupados, com intervalos de 5 a 15 segundos entre cada espasmo, podendo persistir por vários minutos. Quando relacionados com lesões estruturais localizadas, os espasmos podem ser assimétricos ou associar-se a crises focais. Com a progressão da idade, podem entrar em remissão ou

ser substituídos por outros tipos de crise. Com frequência há sequelas cognitivas permanentes. O retardo neuropsicomotor ocorre na maior parte dos pacientes, podendo estar presente antes ou após o surgimento dos espasmos; em alguns casos, pode ser apenas cognitivo. Alguns autores sugerem não incluir o retardo como critério para diagnóstico, valorizando apenas os espasmos e a hipsarritmia.

O tratamento mais indicado é o ACTH. A literatura mostra respostas satisfatórias com seu uso: 59% a 100% de controle dos espasmos e 57% a 97% de controle da hipsarritmia. Não há padronização para doses e tempo de tratamento. Uma proposta é sugerida no [Quadro 99.1](#). Para os casos secundários ao CET, o uso da vigabatrina é mais efetivo. Outros fármacos, com resultados menos satisfatórios, são o valproato de sódio e o nitrazepam. Estudos com o topiramato têm sido desenvolvidos mais recentemente.

Quadro 99.1 Protocolo para uso do ACTH na SW

*Após avaliação clínica e laboratorial e tratamento antiparasitário, o ACTH sintético é iniciado à dose de 3 UI/kg/dia, em doses diárias, até completadas 2 semanas. Se não houver resposta e as condições clínicas permitirem: dobrar a dose e tentar mais 2 semanas. Em caso de hipertensão ou aumento de peso, pode-se administrar a dose em dias intercalados (intervalos de 48 horas). Este artifício também pode ser usado quando se dispõe da apresentação de liberação prolongada, para evitar que o acúmulo da dose leve ao surgimento destes sinais. Fazer manutenção com **valproato de sódio e/ou nitrazepam**.*

4. Algumas das encefalopatias epiléticas em diferentes idades podem apresentar evolução entre si, como no caso da SW evoluindo para síndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Se o início da SW é muito precoce, é necessário diferenciá-la das encefalopatias epiléticas do período neonatal: síndrome de Ohtahara (SO) e encefalopatia mioclônica precoce (EMP). Se ocorre mais tardiamente, a diferenciação com a SLG é necessária. As SO e EMP são encefalopatias epiléticas que ocorrem no início da vida, geralmente no período neonatal, com evolução muito grave e padrão eletroencefalográfico do tipo surto-supressão (SS). A EMP tem início mais precoce, às vezes nas primeiras horas de vida; cursa principalmente com crises mioclônicas, além de crises parciais motoras; no EEG podem ser distinguidas as fases de sono e vigília, e o padrão de SS ocorre mais frequentemente durante o sono, os surtos são curtos e os trechos de depressão são longos (3 a 10 segundos); na maioria das vezes está associada a causas metabólicas como os erros inatos do metabolismo e, muito raramente a lesões estruturais. A SO ocorre mais tardiamente (1 a 3 meses de idade), predominantemente com espasmos tônicos ou crises tônicas, também podem ocorrer crises parciais erráticas e até hemiconvulsões; o padrão de SS não se altera com o sono ou vigília, permanecendo durante todo o registro sem mudanças de estágios, os trechos de supressão são mais curtos (3 a 5 segundos); as etiologias mais frequentes são de natureza estática como as malformações e disgenesias. Ambas as epilepsias têm prognóstico reservado com evolução ruim. A SO pode evoluir com mais frequência que a EMP para SW, com o padrão de SS apresentando nítida transição para hipsarritmia. A síndrome de Aicardi (SA) representa outro quadro com distinção etiológica da SW, mas que frequentemente evolui para tal. Observa-se agenesia do corpo caloso associada a outras malformações, como coriorretinite, colobomas de retina e retardo mental; afeta meninas. As crises iniciam-se por volta dos 3 meses ou antes, são focais motoras, mas surgem espasmos em 1 até 6 semanas após. Os espasmos e a hipsarritmia são assimétricos. O prognóstico é muito reservado, quase todos os casos são refratários e

as pacientes permanecem com retardo mental grave.

A SLG é uma encefalopatia epiléptica que ocorre predominantemente em pré-escolares, com múltiplos tipos de crises, sendo as mais comuns: tônicas axiais, atônicas e ausências atípicas. Ao EEG são registrados: atividade de base anormal, complexos de onda aguda–onda lenta e surtos de atividade rápida durante o sono conhecidos como ritmo recrutante. A etiologia pode ser sintomática ou criptogênica. O prognóstico é desfavorável. A refratariedade à terapia é a regra geral.

Ainda fazem parte do diagnóstico diferencial: de SW: as epilepsias mioclônicas do lactente (epilepsia mioclônica benigna, síndrome de Dravet, estado de mal mioclônico nas encefalopatias não progressivas) e outras entidades não epiléticas: síndrome de Sandifer, mioclonias benignas do sono, masturbação infantil, desvio tônico benigno do olhar para cima.

Questões adicionais

- Que critérios diagnósticos clínico e eletrográficos são importantes para definir a epilepsia mioclônica benigna da infância?
- Como diferenciar a síndrome de Dravet da síndrome de Lennox Gastaut?
- O que é hiperecplexia?

REFERÊNCIAS

Dulac, O, Plouin, P, Schlumberger, E. Infantile Spasms. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy – Principles & Practice*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:415–452.

Dulac, O, Roger, J. West syndrome: history and nosology. In: Dulac Olivier, Harry T, eds. *Infantile Spasms and West Syndrome. Chugani and Bernardo Dalla Bernardina*. Philadelphia: Saunders; 1994:7–11.

Dulac, O. What is West Syndrome? *Brain and Development*. 2001; 23:447–452.

Engel, J, Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42(6):796–803.

Hrachovy, RA, Frost, JD, Jr. Infantile Epileptic Encephalopathy with Hypsarrhythmia (Infantile Spasms/West Syndrome). *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2003; 20(6):408–425.

Lux, A. L., Osborne, J. P. “A Proposal for Case Definitions and Outcome Measures in Studies of Infantile Spasms and West Syndrome: Consensus Statement of the West Delphi Group”. *Epilepsia*. 2004; 45(11):1416–1428.

Mackay, M. T., Weiss, S. K., Adams-Weber, T., et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 62:1668–1681.

Ohtahta S and Yamatogi, Y. Epileptic Encephalopathies in Early Infancy With Suppression-Burst. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2003; 20(6):398–407.

Epilepsia na Infância

Patrícia da Silva Sousa Carvalho

CASO CLÍNICO

A.K.S.P., do sexo feminino, 7 anos, branca, estudante do ensino fundamental, católica, foi atendida no pronto-socorro e transferida para a enfermaria da Pediatria devido a um quadro de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, prolongada, precedida de cefaleia e vômito durante a noite.

A paciente era previamente hígida, sem qualquer antecedente de doença clínica ou neurológica até os 6 meses anteriores, quando apresentou dois episódios, com 2 meses de diferença, de acordar à noite com cefaleia e vômitos acompanhados de desvio cefálico e do olhar conjugado e palidez, “como se estivesse olhando só para um lado”, por aproximadamente 5 a 10 minutos. O exame clínico e neurológico após 2 horas da crise foi normal, no entanto a menor referiu que quando tinha cefaleia esta era precedida de “ver bolas coloridas, amarelas e laranjas, que iam crescendo de um lado para o outro” ([Figura 100.1](#)). Exames laboratoriais e de imagem (tomografia do crânio) tiveram resultados normais.



FIGURA 100.1 “Bolas coloridas, amarelas e laranja, que crescem de um lado para o outro, e fazem ter vontade de olhar para elas...”.

A menor é a segunda filha de casal jovem não consanguíneo, procedente de uma gestação e parto eutócico sem intercorrências. Teve desenvolvimento neuropsicomotor normal. Sempre teve bom rendimento escolar, porém há 3 meses a mãe refere ter recebido queixa da professora de que ela estava mais dispersa, e, quando questionada, disse que “às vezes as letras no quadro tremiam”. Antecedente familiar: um primo de primeiro grau com crise febril, dois tios maternos com crises afebris na faixa etária de 4 a 10 anos.

GUIA DE DISCUSSÃO

Que dados de anamnese e exame neurológico devem ser valorizados?

- Eventos paroxísticos de início aos 6-7 anos.
- Exame neurológico e desenvolvimento neuropsicomotor normal.
- Crises iniciadas por cefaleia, vômitos e palidez.
- Crise tônico-clônica demorada.
- Sintomas visuais: “bolas coloridas procedentes de um campo visual”, “letras que tremem”.
- Sintomas occipitais não visuais: “versão oculocefálica”.

Qual o diagnóstico síndrome e topográfico?

Sindrômico: Síndrome convulsiva/epiléptica => Parcial com generalização secundária.

Sinais e sintomas que indicam um início parcial: “bolas coloridas, amarelas e laranja, que crescem de um lado para o outro, e fazem ter vontade de olhar para elas...”, “desvio cefálico e do olhar conjugado”, “como se estivesse olhando só para um lado”.

Topográfico: Lobo occipital

As crises originadas do lobo occipital podem ter manifestações clínicas específicas da atividade irritativa nesta região ou de sua propagação para regiões dos lobos frontal, temporal e parietal. Para efeito didático, a [Tabela 100.1](#) apresenta essas manifestações clínicas.

Tabela 100.1

Manifestações clínicas específicas da atividade irritativa no lobo occipital

- **POSITIVOS:** *flashes* brilhantes e coloridos, círculos ou triângulos coloridos, escotomas.
- **NEGATIVOS:** hemianopsia, quadrantomia, amaurose uniocular, amaurose ictal
- **Sintomatologia visceral**
 - Lobo temporal: Náusea, vômito, mal-estar epigástrico, automatismos oroalimentares ou gestuais, alucinações auditivas, gustatórias, visuais complexa
- **Alucinações visuais complexas**
 - Visão de faces ou cenas formadas (pouco valor localizador)
- Lobo parietal
 - Parestesias contralaterais
- **Ilusões visuais**
 - Micro/macropsia
 - Micro/macroteopsia
 - Palinopsia

- Perda da visão estereoscópica
- Área motora suplementar manifestações tônico-posturais e urgência miccional
- **Piscamento palpebral forçado e rápido, *flutter* palpebral**
- **Nistagmo contralateral e vertigem**
- **Desvio ocular com ou sem desvio cefálico**
- **Sensação de movimento ocular sem movimento presente**
- o Área motora primária
- Fenômenos motores clônicos ou tônicos
- >

CAUSADAS POR DESCARGAS NO LOBO OCCIPITAL	CAUSADAS POR PROPAGAÇÃO DAS DESCARGAS
• Fenômenos visuais ☐ POSITIVOS: <i>flashes</i> brilhantes e coloridos, círculos ou triângulos coloridos, escotomas. ☐ NEGATIVOS: hemianopsia, quadrantomia, amaurose unioocular, amaurose ictal	• Sintomatologia visceral ☐ Lobo temporal: Náusea, vômito, mal-estar epigástrico, automatismos oroalimentares ou gestuais, alucinações auditivas, gustatórias, visuais complexa
• Alucinações visuais complexas ☐ Visão de faces ou cenas formadas (pouco valor localizatório)	☐ Lobo parietal - Parestesias contralaterais
• Ilusões visuais ☐ Micro/macropsia ☐ Micro/macroteopsia ☐ Palinopsia ☐ Perda da visão estereoscópica	☐ Área motora suplementar manifestações tônico-posturais e urgência miccional
• Piscamento palpebral forçado e rápido, <i>flutter</i> palpebral • Nistagmo contralateral e vertigem • Desvio ocular com ou sem desvio cefálico • Sensação de movimento ocular sem movimento presente	- o Área motora primária - Fenômenos motores clônicos ou tônicos

- Classificação das crises epilépticas (ILAE – 1981): Crises epilépticas parciais ou focais => Crises parciais simples (CPS) => Com sinais ou sintomas autonômicos => Com sinais sensitivos somatossensoriais ou especiais => Com sinais motores => Crises secundariamente generalizadas => Início de CPS evoluindo para crise TCG.
- Classificação das epilepsias e síndromes epilépticas (ILAE – 1989): Epilepsias e síndromes relacionadas com a localização => Epilepsia benigna da infância com paroxismos occipitais.
- Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias (ILAE – 2005 – 2009): síndrome de início na infância => **Epilepsia occipital benigna da infância de início precoce (tipo Panayiotopoulos).**

Que hipóteses diagnósticas podem ser levantadas diante do caso apresentado?

Dentre as síndromes epilépticas de ocorrência benigna na infância, três se destacam por maior prevalência: epilepsia benigna da infância com paroxismos rolândicos, epilepsia benigna da infância com paroxismos occipitais tipo Panayiotopoulos e epilepsia benigna da infância com paroxismos occipitais tipo Gastaut.

As epilepsias focais benignas da infância, dentre todas as epilepsias, são aquelas com características eletroencefalográficas e clínicas mais bem definidas, acometendo crianças, que evoluem favoravelmente e que desaparecem na adolescência ou próxima a ela, sugerindo como etiologia mais provável as alterações da maturação cortical determinadas geneticamente.

Em 1992, Dalla Bernardina e colaboradores estabeleceram critérios clínicos e eletroencefalográficos para definir as epilepsias benignas da infância, apresentados na [Tabela 100.2](#).

Tabela 100.2

Critérios clínicos e eletroencefalográficos de definição das epilepsias benignas da infância, segundo Dalla Bernardina *et al.*

Clínicos	Eletroencefalográficos
Ausência de evidência clínica ou de neuroimagem de lesão cerebral História familiar de epilepsia idiopática (não necessariamente) Sintomas variáveis, mas nunca crises generalizadas tônicas ou atônicas Desaparecimento das crises epiléticas até a adolescência Ausência de comprometimento cognitivo ou comportamental por longo período.	Atividade de base normal Organização normal durante o sono Onda aguda ou ponta focal interictal característica, com localização variável Possível aparecimento multifocal das descargas epiléticas Breves períodos de pontas ondas generalizadas, sem aumento durante o sono e geralmente sem expressão clínica Aumento da frequência da ponta ou da onda aguda focal durante o sono lento.

Os dados da nossa anamnese e do exame clínico/neurológico sugerem tratar-se de uma epilepsia occipital da infância; pela idade de início e sintomas autonômicos e visuais, poderia ser tanto de início precoce (tipo Panayiotopoulos) quanto de início tardio (tipo Gastaut).

A epilepsia occipital benigna da infância de início precoce tipo Panayiotopoulos é caracterizada por crises frequentemente prolongadas, com predomínio de sintomas autonômicos. As crises podem iniciar-se de 1 a 14 anos de idade, ocorrendo em sua maioria entre 3 e 6 anos; ambos os sexos podem ser afetados, sendo descrito em alguns estudos um predomínio no sexo feminino. No estudo original de Panayiotopoulos, a prevalência girava em torno de de 13% dos casos de crises afebris em crianças entre 3 e 6 anos e de 6% se considerássemos a faixa etária entre 1 e 15 anos. Apesar de ser relatada como a causa mais comum de estado de mal não convulsivo não febril na infância, as crises tônico-clônicas generalizadas são raras.

Uma característica peculiar é que as crises sempre se iniciam com uma manifestação autonômica, com a fala e a consciência preservadas, que podem ser náuseas culminando ou não com vômitos, palidez, incontinência urinária ou fecal, hipersalivação, midríase ou miose, tosse e anormalidades da motilidade intestinal.

A epilepsia occipital benigna da infância de início tardio tipo Gastaut é uma forma relativamente rara de epilepsia benigna na infância, correspondendo a 2% a 7% das crises focais benignas da infância. Os sintomas visuais podem ser caracterizados como alucinações visuais tipo figuras circulares ou ovais múltiplas coloridas que podem se sobrepor, frequentemente aparecem em um campo visual periférico, tornando-se grandes e migrando de um campo visual para o outro. Alguns sintomas occipitais não visuais podem aparecer, geralmente, após as alucinações visuais e se caracterizam por desvio conjugado do olhar para lateral, piscamento palpebral ou fechamentos palpebrais repetitivos, dor ou sensação de movimento ocular. A cefaleia e os sintomas autonômicos são geralmente pós-ictais. No eletroencefalograma interictal encontramos paroxismos epileptiformes occipitais, fotossensibilidade e fenômeno *fixation-off* positivo.

Diagnóstico diferencial das alucinações visuais da epilepsia tipo Panayiotopoulos da do tipo Gastaut

Alucinações visuais podem estar presentes tanto na epilepsia occipital da infância de início precoce (tipo Panayiotopoulos) quanto na de início tardio (tipo Gastaut). Algumas das características estão descritas na Tabela 100.3.

Tabela 100.3

Algumas características presentes nas epilepsias de início precoce e de início tardio

Início Precoce (Tipo Panayotopoulos)	Início Tardio (Tipo Gastaut)
As crises são mais prolongadas (mais de 10–30 minutos), frequentemente noturnas, raras (uma a três crises no total), a fase ativa da doença costuma ser de 1 ano em média e têm um excelente prognóstico.	As crises costumam ser mais rápidas (durando de alguns segundos até 3 minutos) principalmente diurnas, frequentes (várias vezes ao dia), uma fase ativa de doença mais prolongada (5 anos em média) e têm um prognóstico incerto.

Que exames laboratoriais poderiam ser solicitados para definição diagnóstica?

Eletroencefalograma

A paciente realizou um EEG que mostrava atividade de base normal e grafoelementos epileptiformes nas regiões temporo-parieto-occipitais do hemisfério cerebral direito, caracterizados por surtos de onda aguda onda lenta que não se modificaram com relação à abertura e ao fechamento ocular ou à fotoestimulação intermitente (Figura 100.2).

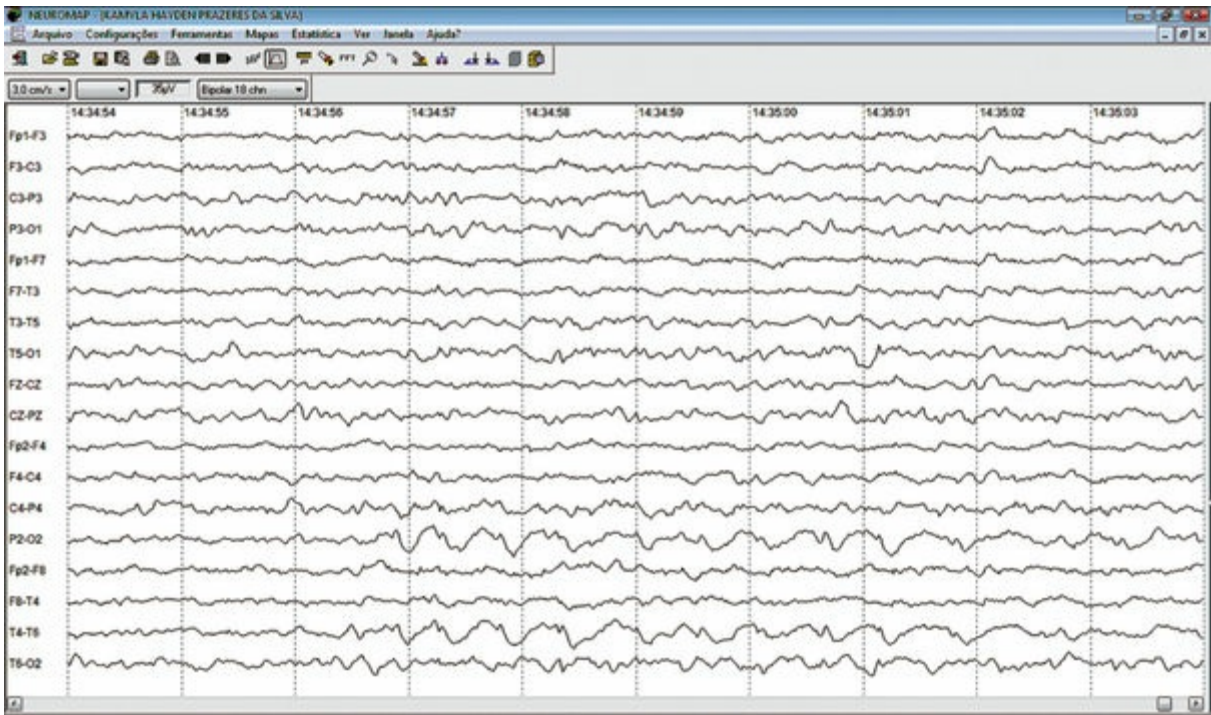


FIGURA 100.2 EEG após a crise generalizada prolongada, surtos de descargas tipo surtos de ondas lentas agudizadas em regiões temporo-parieto-occipitais do hemisfério cerebral direito.

O eletroencefalograma nas epilepsias benignas da infância tem características peculiares, e podemos destacar:

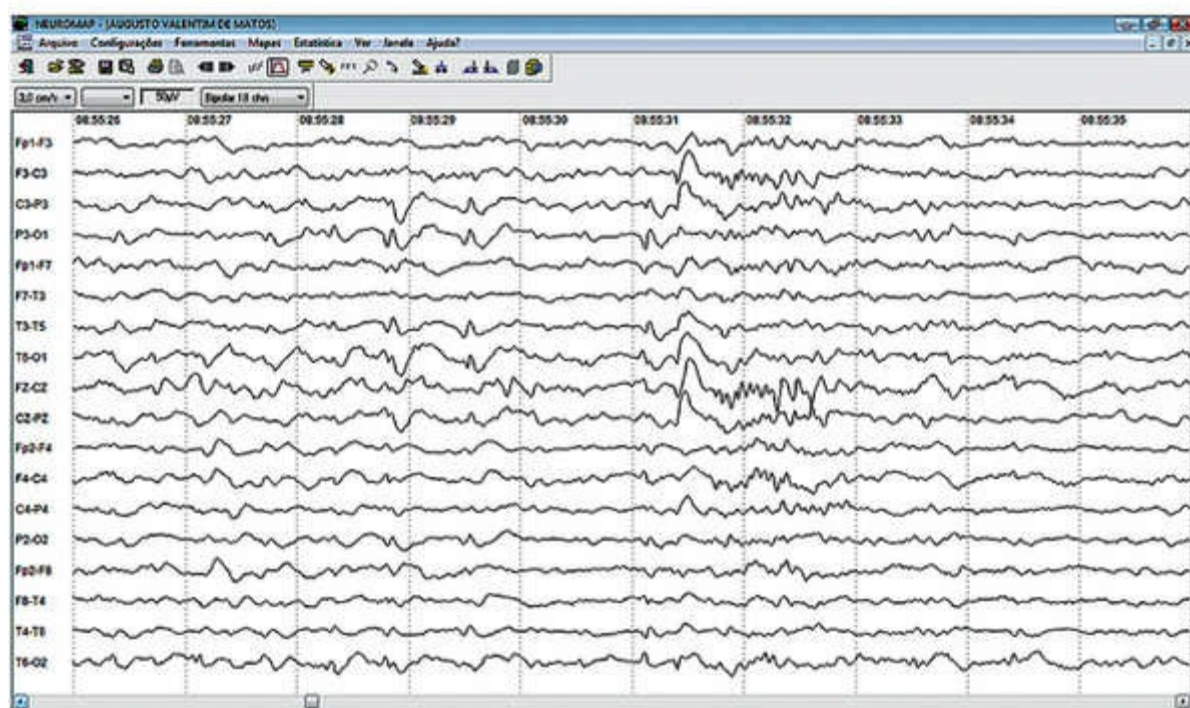
- Epilepsia rolândica: Descargas tipo ondas agudas nas regiões centrotemporais, porém devemos destacar que essas descargas são mais frequentes nos eletrodos suprassilvianos, C3 e C4 ou C5 e C6, acentuadas pela sonolência e sono. Surtos de ondas lentas generalizadas podem ocorrer.
- Epilepsia occipital tipo Panayiotopoulos: As descargas podem ter uma grande variabilidade de

apresentação, podendo ser do tipo complexos de ondas lentas agudizadas multifocais, alternando regiões por vezes dentro do mesmo hemisfério. Ondas agudas occipitais são frequentes, porém em um terço dos pacientes elas podem não ocorrer. Fenômeno de *fixation-off* é raro. Fotossensibilidade é praticamente ausente.

Epilepsia occipital tipo Gastaut: Paroxismos occipitais de ondas agudas com fenômeno de *fixation-off* positivo. Fotossensibilidade positiva em 20% a 30% dos pacientes. Podem ocorrer descargas centrotemporais, frontais e generalizadas, concomitantemente às descargas occipitais ([Figura 100.3A e B](#)).



A



B

FIGURA 100.3 EEG em vigília (**A**) e durante o sono (**B**) na epilepsia occipital tipo Gastaut, grafoelementos epileptiformes tipo ondas agudas nas regiões temporoparieto-occipitais bilateralmente, com máxima amplitude em hemisfério esquerdo, apresentando fenômeno *fixation-off* positivo.

Exame de imagem

Deve ser solicitado um exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética do crânio) principalmente quando houver achados focais no EEG. Nas epilepsias occipitais benignas da infância os achados nesses exames são normais, como foram os da nossa paciente, no entanto poderiam mostrar-se alterados nos casos de encefalite ou epilepsia occipital sintomática (processos

expansivos ou malformações encefálicas ou vasculares).

Qual o diagnóstico?

A nossa paciente é uma criança com crises epiléticas de início entre 6 e 7 anos de idade, exame neurológico e desenvolvimento neuropsicomotor normais e ausência de dados de anamnese ou de exames complementares sugestivos de lesão do SNC. Quanto às características das crises, considera-se relevante o fato de ocorrerem predominantemente durante o sono, com sintomatologia autonômica, em geral náuseas e vômitos, associadas a cefaleia, acompanhadas de desvio tônico dos olhos e da cabeça, e, na evolução, crise generalizada prolongada única, além da presença de auras visuais.

A menor iniciou oxcarbazepina (25 mg/kg/dia), e após o início da terapêutica só apresentou dois episódios de cefaleia com as auras visuais breves que, após o ajuste da medicação, não mais ocorreram. Após 3 anos sem crises, a menor apresentou EEG de controle normal.

A forma mais comum das epilepsias focais benignas da infância é aquela com descargas centrotemporais, também conhecida como epilepsia rolândica, que representa aproximadamente 15% a 20% de todas as epilepsias nas crianças com menos de 15 anos e 24% daquelas entre 4 e 14 anos, com prevalência estimada em torno de 2% de todas as crianças.

A idade de início pode estar entre 1 e 15 anos, sendo em 75% dos casos entre 5 e 10 anos, e há um certo predomínio no sexo masculino. Na literatura, os achados clínicos mais frequentes são: crises focais durante o sono caracterizadas por sintomas faciais unilaterais sensório-motores, sintomas oro-faringo-laringeos, dificuldade para falar e hipersalivação, por vezes seguidos de movimentos clônicos em membro superior ipsilateral à sintomatologia inicial, que podem ou não evoluir para uma crise generalizada. Os achados eletroencefalográficos se caracterizam por descargas tipo ondas agudas nas regiões centrotemporais, predominantemente durante a sonolência e o sono. É importante ressaltar que, apesar de serem descritas como centrotemporais, essas descargas têm sua máxima expressão em eletrodos supratentoriais (C3 e C4) e não temporais e esses pacientes não apresentam sintomatologia do lobo temporal.

Nossa paciente apresenta características de uma epilepsia occipital benigna, que, apesar da presença dos sintomas visuais, da boa resposta à terapêutica, com a presença de crises raras, dos fenômenos autonômicos marcantes e do eletroencefalograma sem fotossensibilidade ou fenômeno de *fixation-off positivo*, nos faz acreditar ser uma epilepsia occipital benigna tipo Panayiotopoulos.

TRATAMENTO

Os fármacos antiepiléticos de eleição são: carbamazepina, oxcarbazepina, valproato ou divalproato ([Tabela 100.4](#)).

Tabela 100.4

Fármacos antiepilépticos de eleição

Fármaco	Dose	Efeitos colaterais	Apresentação
Carbamazepina	10–30 mg/kg 2–3 tomadas	Ataxia, <i>rash</i> cutâneo, letargia, pancitopenia, leucopenia, hyponatremia	• Tegreto[®] 5 mL=100 mg Comp 200–400 mg CR-200–400 mg • Tegretard[®] 200–400 mg Carbamazepina (genérico) 200–400 mg • Tegreto[®] CR 200 e 400 mg
Oxcarbazepina	10–30 mg/kg 2–3 tomadas	Ataxia, <i>rash</i> cutâneo letargia, pancitopenia, leucopenia, hiponatremia	• Trileptal[®] Comp 300 e 600 mg Líquido 60 mg/mL • Auran[®] 300–600 mg
Valproato de sódio/ Ácido valproico	15–60 mg/kg 2–3 tomadas	Tremores, vômitos, dores abdominais, ganho de peso, plaquetopenia, hepatotoxicidade	• Depakene[®] Comp 25–300-500 mg. Líquido 5 mL/50 mg • Valpakine[®] Comp 200–500 mg. Solução 200 mg/mL • Eptenil[®] Comp 250 mg Líquido 57,6 mg/mL
Divalproato de sódio	15–60 mg/kg 2 tomadas	Tremores, vômitos, dores abdominais (menos frequente), ganho de peso, plaquetopenia, hepatotoxicidade	• Depakene[®] Comp 25–300-500 mg líquido 5 mL/50 mg • Valpakine[®] Comp 200–500 mg. Solução 200 mg/mL • Eptenil[®] Comp 250 mg e líquido 57,6 mg/mL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Epilepsia occipital sintomática ou possivelmente sintomática
 - malformações do desenvolvimento cortical (displasias corticais, distúrbios da migração neuronal, distúrbios da organização cortical, p. ex.: polimicrogiria)
 - processos expansivos tumorais
 - benignos (gangliogliomas, tumores neuroepiteliais etc.)
 - neoplásicos (astrocitomas, oligodendrogliomas etc.)
- Encefalites
- Pós-trauma
- Enxaqueca basilar
- Causas idiopáticas
 - epilepsia parcial occipital idiopática fotossensível
 - epilepsia focal benigna da infância com descargas centrotemporais

Questões adicionais

- Qual a relação entre migrânea e epilepsia?
- Quando devemos retirar o fármaco antiepiléptico de um paciente com epilepsia benigna da infância?
- Existe relação entre epilepsia occipital e doença celíaca na infância?

REFERÊNCIAS

Berg, AT, Berkovic, SF, Brodie, MJ, Buchhalter, J, Cross, JH, Boas, WE, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676–685.

Blume, WT. Occipital lobe epilepsies. In: Luders HO, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press, 1991.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22:489–501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1989; 30:389–399.

Dalla Bernadina, B, Tassinari, C. A. EEG of a Nocturnal Seizure in a Patient with “Benign Epilepsy of Childhood with Rolandic Spikes”. *Epilepsia*. 1975; 16:497–501.

Dalla Bernardina, B, Sgrò, V, Fontana, E, Colamaria, E, La Selva, L. Idiopathic partial epilepsies in children. In: Roger J, Nureau M, Draavet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey Eurotext; 1992:173–188.

Fejerman, N, Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. J. Engel, Jr, TA, Pedley. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Business, Philadelphia, 2008.:2369–2377.

Fejerman, N, Caraballo. Benign Focal Epilepsies in Infancy. Childhood and Adolescence. Current R.H. Problem in Epilepsy Series; vol. 21. Editions John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007.:267.

Gastaut, H. A new type of epilepsy: benign partial epilepsy of childhood with occipital spike-waves. *Clin Electroencephalogr*. 1982; 13:13–22.

Geerts, A, Arts, WF, Stroink, H, Peeters, E, Brouwer, O, Peters, B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: A15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010; 51(7):1189–1197.

Okanishi T, Maegaki Y, Ohno K, Togari H. Underlying neurologic disorders and recurrence rates of status epilepticus in childhood. *Brain Dev*; 2008. Advance Access published on March 24, 2008, doi:10.1016/j.braindev.2008.02.003.

Panayiotopoulos, CP, Michael, M, Sanders, S, Valeta, T, Koutroumanidis, M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008; 131:2264–2286.

Panayiotopoulos, CP. Early onset benign childhood occipital seizures: Panayiotopoulos syndrome. In: Panayiotopoulos CP, ed. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London: John Libbey & Co.; 1999:133–148.

Panayiotopoulos, CP Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes. London: John Libbey & Company, 1999.

Panayiotopoulos, CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1988; 51:1448–1451.

Taylor, I, Scheffer, IE, Berkovic, SF. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain*. 2003; 126:753–769.

REFERÊNCIAS COMPLEMENTARES

Aicardi, J. Epilepsy in children, 2. ed., New York: Raven Press; 1994:555.

Caplan, R, Siddarth, P, Vona, P, Stahl, L, Baile, C, Gurbani, S, et al. Language in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(11):2397–2407.

Fejerman, N. Epilepsias focales benignas en la infancia, niñez y adolescência. *Rev Neurol*. 2001; 34(1):7–18.

Goldberg-Stern, H, Gonen, OM, Sadeh, M, Kivity, S, Shuper, A, Inbar, D. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*. 2010; 19:12–16.

Kossoff, EH, Andermann, F. Migraine and Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2010; 17:117–122.

Koutroumanidis, M. Panayiotopoulos syndrome: an important electroclinical example of benign childhood system epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48(6):1044–1053.

Manreza, MLG, Grossmann, RM, Valerio, RMF, Guilhoto, LMFF. Epilepsia na infância e adolescência. São Paulo: Lemos Editorial, 2003; 525.

Olmez, A, Arslan, U, Turanli, G, Aysun, S. risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure*. 2009; 18:251–256.

Palencia, R. Epilepsias parciales benignas de la infância. *Rev Neurol*. 2001; 33(12):1167–1179.

Roger, J, Bureau, M. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Current problems in epilepsy series; vol. 17. John Libbey & Co., United Kingdom, 2002.:544.

Willmore, LJ. Treatment of benign epilepsy syndromes throughout life. *Epilepsia*. 2001; 42(Suppl. 8):6–9.

Wolf, P. Epileptic seizures and syndromes. Current problems in epilepsy series; vol 10. John Libbey & Co., United Kingdom, 1994.:678.

Yacubian, EMT, Garzon, E, Sakamoto, AC. Vídeo-eletroencefalografia. Fundamentos e aplicação na investigação das epilepsias. São Paulo: Lemos Editorial, 1999; 214.

Yacubian, EMT. Tratamento medicamentoso das epilepsias, 2. ed., São Paulo: Lemos Editorial; 2004:318.

Crise Febril

Ana Maria Low

Lactente de 13 meses de idade chega ao pronto-socorro desfalecido, sujo de vômito, nos braços da mãe. Ela informa que a criança estava bem até há mais ou menos 2 horas, quando começou a ficar hipoativa, sem querer brincar e rejeitando a alimentação. Ao perceber que estava quentinho optou por banhá-lo, forçando em seguida que aceitasse mamadeira de leite com frutas, o que ocorreu com alguma relutância. Após algum tempo, achou que havia melhorado e a família resolveu sair para atividade lúdica. No carro, a criança ficou novamente “molinha” e inesperadamente vomitou muito. Estava febril novamente e começou a balançar ativamente os quatro membros, a boca ficou roxa, espumando, e os olhos ficaram fixos e desviados para cima, “parecia que estava morrendo”. Depois de um tempo, que a mãe definiu como muito longo, ficou desfalecido, sem reagir ao chamado. Ela havia tentado puxar a língua dele, mas não tinha conseguido, e mostrava gotas de sangue em volta da boca da criança. O paciente imediatamente recebeu O₂ sob cateter, foi colocado em hidratação venosa e, durante a punção da veia, voltou a ter crise convulsiva tônico-clônica generalizada, sendo necessário intervenção medicamentosa para interrompê-la.

Ao exame neurológico a temperatura aferida foi de 38 graus Celsius, criança hipotônica, sonolenta, sob o efeito do diazepam administrado, sem reatividade ao manuseio. Fontanela anterior fechada, normocéfala, pupilas em miose simétricas, pequena lesão no lábio inferior consequente a traumatismo (talvez pelo esforço materno em abrir sua boca durante a crise convulsiva). Tônus diminuído universalmente, força difícil de definir devido ao estado de passividade. Reflexos osteotendinosos presentes e simétricos, ausência de sinais de irritação meníngea. Não foi possível determinar sinais focais. Murmúrio vesicular fisiológico, roncos esparsos, hiperemia, abaulamento e opacificação da região central do tímpano, com choro fraco à compressão do trágus, abdome globoso, sem visceromegalias, taquicardica com bulhas normofonéticas. Acordou irritado e chorando diante da pesquisa para estímulos dolorosos e continuou reativo até o final do exame, apesar de sonolento. Nos antecedentes referiam nascimento de parto cesariano em boas condições, primeiro filho de um casal não consanguíneo, com desenvolvimento neuropsicomotor normal, já estava andando sem apoio desde os 11 meses de idade. Um tio materno teve crise convulsiva febril.

Questões

1. Que dados da anamnese e do exame clínico devem ser valorizados?
2. Qual o diagnóstico síndrome e topográfico deste paciente?
3. Que hipóteses diagnósticas podem ser levantadas?
4. Quais exames laboratoriais seriam de auxílio para esclarecer o diagnóstico?
5. Qual o diagnóstico definitivo, procedimento e terapêutica?

Respostas

1. Lactente hígido, com febre de início rápido, convulsão generalizada, vômitos pós-ingesta. Sem antecedentes de crise febril e epilepsia nos familiares. Exame clínico geral com opacificação e abaulamento do tímpano. Exame neurológico: torporoso, ausência de sinais de irritação meníngea, hipotônico (porém, os dados são pouco consistentes, porque havia feito uso de diazepam venoso). Choro e irritabilidade ao acordar.
2. Síndrome infecciosa e síndrome convulsiva. Provavelmente ouvido médio e sistema nervoso central.
3. Otite média aguda? Meningite? Crise convulsiva febril?
4. Condutas: hemograma, punção lombar, eletrólitos.
Resultado dos exames: hemograma infeccioso, punção lombar normal, eletrólitos normais.
5. Diagnóstico: Crise convulsiva febril secundária a quadro infeccioso por otite média aguda.

Discussão

Crises epiléticas “são o resultado da ocorrência transitória de sinais e ou sintomas decorrentes de uma excessiva, anormal e sincrônica atividade neuronal do cérebro” (Fisher et al., 2005). Não podem ser incluídas neste grupo crises que ocorram concomitantemente a distúrbio cerebral agudo, como intoxicações, infecção, doenças febris e metabólicas. A crise febril é uma forma de crise aguda e sintomática e ocorre num percentual de 2% a 5% das crianças, sendo considerada o evento convulsivo mais comum da infância. É importante lembrar que o tratamento com drogas antiepiléticas pode prevenir a recorrência de crises mas não altera o risco de uma subsequente epilepsia, que “se constitui num distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição do cérebro para gerar crises”.

As crises febris têm discreto predomínio no sexo masculino, sendo mais comum nas crianças entre 3 meses e 6 anos, na ausência de infecção do sistema nervoso, ou de distúrbio hidroeletrolítico, sem antecedentes de crises afebris prévias. O pico de incidência é aos 18 meses e o início aos 6 anos de idade é incomum. Não existe uma etiologia definida nem relacionada com o grau de hipertermia, mas sabe-se que existe vulnerabilidade ligada à idade. Teorias mostram que crises convulsivas precoces após exposição a hipertermia causam repostas diferentes à indução da proliferação de células granulares no giro denteado. Isso provavelmente é o resultado da combinação de fatores genéticos e ambientais, uma vez que 24% das crianças têm história familiar para crise febril e 4% têm antecedentes com epilepsia.

Mutações nos canais de sódio $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, subunidades genes (SCN1A, SCN2A e SCN1B) e mutações nos genes receptores do ácido g-aminobutírico podem ser os responsáveis por esta maior vulnerabilidade. Embora o usual seja herança poligênica, algumas famílias se apresentam com herança autossômica dominante e já estão definidos seis loci suscetíveis a crise febril: **8q 13-q21 (FB1); 19 p (FB2); 2q 23-q24 (FB3); 5q 14-15 (FB4); 6q22-q24 (FB5); 18 p11 (FB6).**

São cinco os fatores considerados de risco para crise febril: história familiar de crise febril; doença febril e duração da febre; aumento rápido da temperatura; atraso do desenvolvimento; permanência em berçário por mais de 30 dias. São vários os preditores de risco para uma epilepsia futura e baseiam-se em trabalhos populacionais, porém existe consenso de que os mais importantes indicadores seriam: início antes de 12 meses; história familiar positiva para epilepsia, encefalopatia crônica, Apgar baixo nos 5 primeiros minutos de vida e aparecimento da crise num tempo inferior a 1 hora de iniciada a febre. É importante lembrar que a recorrência de crises não está relacionada com uma primeira crise prolongada, mas à ocorrência de uma segunda crise prolongada, em um novo evento febril. Metade das crises recorrentes ocorrem em até 2 horas após o início da febre em uma nova doença febril e, quando a recorrência ocorre após 2 horas, a temperatura sempre será mais alta. É importante lembrar

que temperaturas muito altas no início da doença febril, em crianças abaixo de 18 meses, predispõe a um maior risco de recorrência de crise, num segundo evento febril.

Vacinação e principalmente infecções de vias respiratórias altas são a causa de mais de 90% dos casos de crise febril na criança que têm predisposição, e os agentes mais comuns nos quadros infecciosos são adenovírus, influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório e rotavírus. Influenza e parainfluenza contribuem com 20% em relação aos demais e, nenhum desses vírus está relacionado com maior incidência de crises simples, prolongadas ou recorrentes.

No seguimento de 49.857 habitantes durante 23 anos na Dinamarca, observou-se que a incidência cumulativa para epilepsia pós-crise febril foi de 6,9%. A chance de um indivíduo hígido que teve crise febril simples, ter uma crise afebril aos 25 anos é de 2,4%. Se, no entanto, tiver tido uma crise febril complexa, apresentar uma anormalidade neurológica e tiver antecedentes de epilepsia a possibilidade de ter uma epilepsia é de 10% a partir dos 7 anos de idade. Se a isto se associar uma crise complexa prolongada a chance de epilepsia a curto prazo aumenta para 21% e, se apresentar pelo menos três crises complexas prolongadas mesmo em eventos febris distintos, a probabilidade de evoluir para epilepsia vai para 49%.

Crises febris prolongadas podem causar edema no hipocampo, medido pelo coeficiente de difusão aparente (CDA) em ressonância nuclear magnética de encéfalo. A redução do CDA de 0,00071 mm²/s para 0,001-0,014 mm²/s ficou comprovada através de medidas feitas na fase aguda e 5 meses após a crise. No entanto, a ocorrência de esclerose mesial temporal mesmo após crise febril prolongada é um evento incomum. Tendo como base o seguimento durante 12,5 anos, de 329 pacientes que tiveram crise convulsiva, fazendo-se medidas de volume da amígdala, do hipocampo e análise qualitativa das estruturas do lobo temporal mesial, apenas 32 evoluíram com esclerose mesial temporal, e, destes, oito tiveram crise complexa. São considerados fatores mais importantes para desenvolvimento de esclerose hipocampal *status* epiléptico na infância entre 2 e 7 anos de idade; hipóxia ou hipoglicemia no período perinatal e predisposição genética, já descrita por Anderman e colaboradores como epilepsia familiar mesial temporal. CRSS 4q 13.2-q21.3.

Várias outras patologias de base neurológica podem ter como íctus um quadro infeccioso associado a crise convulsiva febril na faixa etária antes de 2 anos de idade e, para definição diagnóstica diferencial é fundamental a avaliação clínico-neurológica detalhada, anamnese criteriosa, eletroencefalograma e, o seguimento clínico.

Dentro deste grupo é importante ressaltar: síndrome de Dravet e crise generalizada febril plus (CF+).

A síndrome de Dravet (SD), também designada epilepsia mioclônica severa da infância (EMSI), foi descrita por Charlotte Dravet em 1978. Sua etiologia genética está relacionada com mutação neuronal nos canais de cálcio do gene SCN1A. Caracteriza-se por crises febris e afebris; as febris têm início no primeiro ano de vida e são tipicamente resistentes ao tratamento com drogas antiepiléticas, justamente pelo polimorfismo na apresentação (crises focais e generalizadas). A incidência é rara, variando entre 1/20.000 e 1/40.000 na população em geral, guardando uma relação de 2:1 entre homens e mulheres. A história familiar positiva para epilepsia ou crise febril está presente em aproximadamente 25% dos casos, existindo também um significativo número nas histórias familiares de fenótipos consistentes, para crise generalizada febril *plus* (CF+). Em geral os sintomas iniciam entre 6 meses e 1 ano de idade, com crises convulsivas generalizadas que são desencadeadas por febre, em crianças previamente hígdas. Eis por que muitas vezes o diagnóstico inicial apresenta dificuldades na diferenciação das crises febris de maneira geral. No entanto, características semiológicas das crises, que são mais frequentemente unilaterais e clônicas, que se intensificam com o aumento da febre e que provocam com frequência *status* epiléptico febril recorrente, contribuem como dado importante no diagnóstico diferencial das crises febris simples. O diagnóstico clínico é fundamentado na história prévia de uma

criança que vinha desenvolvendo-se normalmente e que, após as crises febris recorrentes, passou a ter comprometimento no seu desenvolvimento neuropsicomotor de forma mais evidente a partir do segundo ano de vida. O exame neurológico, o padrão eletroencefalográfico e a análise do DNA com avaliação para o gene SCN1A confirmam este diagnóstico. É importante lembrar que crises afebris passam a ocorrer entre as crises febris e, se tornam mais frequentes após o quarto ano de vida. São frequentemente tônico-clônicas unilaterais, podendo ocorrer generalização secundária. Outros tipos de crises, como atônicas, ausências atípicas e mioclônica, fazem parte do quadro clínico e a intratabilidade é decorrente desta diversificação. A evolução clínica mostra deterioração da linguagem, comprometimento cognitivo, hiperatividade, sinais piramidais e ataxia, caracterizando, portanto, um prognóstico ruim.

Crise generalizada febril *plus* (CF+) é uma desordem autossômica dominante na qual as crises febris começam cedo, porém persistem após os 6 anos de idade. Nas famílias afetadas coexistem indivíduos com crises febris simples e CF+. Concomitantemente com as crises febris ocorrem também crises afebris tipo atônicas, mioclônicas, parciais, tônico-clônicas generalizadas e ausências. Essas crises afebris podem começar ainda na fase de lactente e persistir após, intercalando-se com as crises febris, porém frequentemente ocorrem longos períodos livres de crises. Em geral o prognóstico é benigno, embora possam ocorrer distúrbios neurológicos leves e moderados que, na maior parte das vezes, comprometem o aprendizado.

DISCUSSÃO DA HIPÓTESE DIAGNÓSTICA – MENINGITE

Meningite foi levantada como provável diagnóstico devido à presença de febre de início abrupto, vômitos e pelo comportamento torporoso seguido de irritabilidade. O exame neurológico da criança com ausência de sinais focais e meníngeos, a presença da opacificação do tímpano, o hemograma infeccioso e o exame do líquido sem alterações, afastaram esta possibilidade definindo o quadro infeccioso como sendo secundário ao comprometimento do ouvido médio – otite. É importante ter como rotina a realização de punção lombar em crianças abaixo de 18 meses que chegam ao pronto-socorro com febre e história de crise convulsiva, para afastar a infecção do sistema nervoso.

A meningite é uma infecção do sistema nervoso central que se caracteriza por uma reação inflamatória do espaço subaracnóide e das leptomeninges. O *Haemophilus influenzae* é o mais frequentemente encontrado na faixa etária entre 2 meses e 10 anos, seguido por *Meningococcus* e *Pneumococcus*. Os sinais e os sintomas são semelhantes independentemente do agente etiológico, e constituem no aumento da pressão intracraniana traduzida por vômitos e por abaulamento da fontanela (nos lactentes), irritabilidade caracterizada por choro, principalmente na criança pequena, febre, convulsões, rigidez de nuca, alterações visuais às vezes associadas ou não a fotofobia, déficits neurológicos focais e alteração de nervos cranianos, principalmente o abducente, nos casos de meningite crônica. O diagnóstico se baseia na anamnese, na presença dos sinais clínicos de comprometimento do sistema nervoso (rigidez de nuca, Kernig e Brudzinsky) e no exame do líquido, que nas meningites bacterianas mostra aumento de leucócitos, proteína elevada e glicose baixa. Nas meningites crônicas, como a tuberculosa, por exemplo, a evolução é insidiosa, sem sinais clínicos específicos, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico. O padrão liquórico é de pleocitose moderada, glicose muito baixa e proteína elevada. Nas meningites virais a pleocitose ocorre à custa de linfócitos, a glicose é normal e a proteína elevada, o quadro clínico se caracteriza por uma evolução menos grave e mais limitada do que a bacteriana. A cefaleia é a queixa mais importante, e os sinais de irritação meníngea nem sempre são consistentes e se caracterizam, muitas vezes, apenas por meningismo.

TRATAMENTO PARA CRISE FEBRIL

O tratamento mais indicado é o intermitente, desde que não tenha havido crise prolongada dimidiada, *status* epiléptico ou vários eventos convulsivos numa mesma doença febril. O procedimento deve seguir três etapas básicas e sequenciais e pode ser feito no domicílio, a partir do momento em que se observa que a criança está febril.

1. Antitérmico (que não vai impedir a convulsão).

2. Anticonvulsivante – o mais indicado é o benzodiazepínico (diazepam). A via de administração pode ser retal ou sublingual. A dose preconizada é de 0,2 a 0,3 mg/kg por dose, podendo ser usados sob a forma de supositórios ou gota a gota na mucosa oral. O intervalo entre as doses não deve ser menor do que 8 horas. Clobazam e clonazepam também já foram testados com respostas satisfatórias, sob a forma de administração oral.

3. Banho em temperatura ambiente durante pelo menos 15 minutos.

O tratamento contínuo deve ser usado se a criança tiver alterações no EEG, e/ou se a crise for focal, ou prolongada, ou com várias recidivas. Nessa situação, o medicamento de escolha é o fenobarbital (3-5 mg/kg em dose única). Nas crianças com mais de 2 anos pode-se optar pelo divalproato de sódio sob a forma de sprinkle, ou valproato de sódio em solução ou suspensão (15 a 25 mg/kg em duas tomadas ao dia/geralmente a cada 12 horas – sem rigidez).

CONDUTA COM O PACIENTE

Para este paciente com desenvolvimento neuropsicomotor normal, que apresentou uma primeira crise febril generalizada e de curta duração, com EEG normal, optou-se, após esclarecimento com os pais, pelo tratamento intermitente e seguimento neurológico ambulatorial.

Questões adicionais

- Quais as alterações encontradas normalmente no eletroencefalograma de pacientes com a síndrome de Dravet?
- A fotossensibilidade é importante na síndrome de Dravet? Por quê?
- Quais genes estão relacionados com os canais de sódio, que cromossomos estão envolvidos e com que síndrome se correlacionam?

REFERÊNCIAS

Berg, AT, Berkovic, SF, Brodie, MJ, Buchhalter, J, Cross, JH, EmdeBoas, WV, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676–685.

Berg, AT, Shinnar, S, Hauser, WA, Alemany, M, Shapiro, ED, Morton, ME, Crain, EF. A Prospective study of recurrent febrile seizures. *The New England Journal of Medicine* Oct. 1992; 327(16):1122–1127.

Brown, NJ, Berkovic, SF, Scheffer, IE. Vaccination, seizure and vaccine damage. *Current Opinion Neurology*. 2007; 20:181–187.

Cendes, F. Febrile Seizures and mesial temporal sclerosis. *Current Opinion Neurology*. 2004; 17:161–164.

Gemma Incorpora. Review Dravet Syndrome. *Italian Journal of Pediatrics*. 35(27), Sept 2009.

Harkin, LA, McMahon, JM, Iona, X, Dibbens, L, Pelekanos, JT, Zuberi, SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 2007; 130:843–852.

Janse FE, Sadleir LG, Harkin LA, Vadlamundi L, McMahon JM, Mulley JC, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): Recognition and diagnosis in adults.

Pipperifou, HN, Heliopoulos, IN, Maltezos, ES, Stathopoulos, GA, Milonas, IA. Retrospective study of febrile seizures: subsequent electroencefalogram findings unprovoked seizures and epilepsy in adolescents. *Journal of International Medical Research* Nov. 2002; 30(6):560–565.

Sadleir, LG, Scheffer, I. Febrile Seizures – clinical review. *BMJ* Feb. 2007; 334:301–311.

Scantlebury, MH, Gibbs, SA, Foadjo, B, Lema, P, Psarropoulou, C, Carmant, L. Febrile seizure in the predisposed brain: A new model of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* July. 2005; 59(1):41–49.

Shinnar, S. Who is at risk for prolonged Seizures. *J Child Neurology* May. 2007; 22(5):14s–20s.

Singh, NA, Pappas, E, Dahle, EJ, Claes, LRF, Pruess, TH, Jonghe, PDE, et al. A role of SCN9A in Human Epilepsies, as a cause of Febrile Seizures and as a potential modifier of Dravet Syndrome. *Plos Genetics* Sept. 2009; 5(9):1–12.

Tarkka, R, Paakko, E, Pyhtinen, J, Uhari, M, Rantala, H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis – No association in a long-term follow study. *Neurology* Jan. 2003; 60(2):215–218.

Vastergaard, M, Basso, O, Henriksen, TB, Ostergaard, JR, Olsen, J. Risk Factors for Febrile Convulsions. *Epidemiology* May. 2002; 13(3):228–282.

Vestergaard, A, Hviid, A, Madsen, KM, Wohlfalhr, J, Thorsen, P, Schendel, D, Melbye, M, Olsen, J. MMR Vaccination and febrile seizures – Evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA*. July 2004; 292(3):351–357.

Crises Não Epilépticas na Infância

Sérgio Antonio Antoniuk

Menina com 14 anos de idade é levada ao pronto-socorro após apresentar, durante culto em uma igreja lotada, “tonteiras” e “perda de visão”, seguidas de perda de consciência. A paciente tentou agarrar-se nos familiares, e a queda foi lenta. Acompanhou tremor, sudorese, palidez, batimentos cardíacos acelerados, náuseas e vômitos. Evoluiu com extensão tônica da cabeça e dos quatro membros seguida de incontinência urinária no final do episódio. Apresentou confusão mental por poucos segundos após o episódio com recuperação total da consciência. Nos seus antecedentes mórbidos pregressos, refere crises de perda de fôlego e alguns episódios de tonteira ao levantar-se rapidamente. Na história familiar, a mãe apresentou desmaios e atualmente apresenta episódios de hipotensão postural. A duração do episódio foi de 20 segundos, com recuperação total rápida. Exame clínico geral normal. Pressão arterial (PA) de 90/60 mmHg e frequência cardíaca de 80 bpm na posição deitada. Na posição ortostática, a PA foi de 90/50 mmHg e a FC, de 90 bpm. No exame neurológico estava orientada no tempo e no espaço, dizendo que sentiu tonteira e lentamente foi caindo com escurecimento visual. Restante do exame normal.

Questões

1. Que dados importantes devem ser considerados nessa anamnese?
2. Existe algum sinal importante na avaliação clínica geral?
3. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico e o mecanismo da doença?
4. Que hipóteses diagnósticas podem ser levantadas?
5. Qual o diagnóstico dessa paciente e que exames devem ser solicitados para confirmação?
6. Qual o planejamento terapêutico?

Respostas

1. O importante foram os sintomas iniciais (tonteira) com queda lenta ao solo e com recuperação rápida do episódio. Deve-se associar o dado clínico de que a paciente estava em um lugar fechado (igreja).
2. Os dados relevantes são palidez, sudorese e taquicardia e níveis baixos de PA com poucas modificações na posição postural.
3. A principal síndrome a ser considerada é de síncope, e o diagnóstico topográfico implica em um comprometimento cortical bilateral pela perda de consciência e movimentos tônicos nos quatro membros. Pelos sintomas vasomotores, deve-se pensar em uma alteração vascular.
4. A hipótese diagnóstica principal é de síncope vasovagal. Como diagnósticos diferenciais podem ser consideradas um quadro de hipoglicemia, a síncope de origem cardíaca, crise não epilética de causa psicogênica, vertigens, cataplexia e ainda a epilepsia generalizada.
5. Os principais exames a serem solicitados devem ser direcionados para a investigação cardíaca:

eletrocardiograma (ECG) e teste de inclinação (TILT teste). Eventualmente, dependendo dos achados do ECG, deve-se planejar uma avaliação cardíaca mais aprofundada (Holter, ecocardiograma e outros). Um estudo sanguíneo completo para avaliar anemia, funções hepáticas, renais e distúrbios metabólicos, principalmente a glicemia, também deve ser solicitado. Não há indicação de eletroencefalograma (EEG) ou estudos com neuroimagem no momento da avaliação inicial.

6. O tratamento dependerá dos resultados da avaliação complementar. Medidas gerais para evitar episódios e tratamentos medicamentosos específicos serão indicados.

Discussão

A síncope é uma perda súbita e transitória da consciência e do tônus postural com recuperação rápida e completa. Os casos incompletos com comprometimento parcial da consciência são denominados pré-síncope. A síncope é um sintoma, não uma enfermidade, e suas causas são variáveis. A síncope está relacionada com um aporte inadequado de oxigênio ao sistema nervoso central (hipoperfusão cerebral). Em 75% a 80% dos casos as síncopes são do tipo neurocardiogênico (SNC), também denominada síncope reflexa ou vasovagal. Ocorre em até 80% dos casos. As causas cardíacas são mais raras e afetam 2% a 25% dos pacientes. Existem outras afecções que apresentam clínica de síncope, porém os mecanismos são distintos da hipoperfusão cerebral e devem ser considerados como diagnóstico diferencial: causas psicogênicas (histeria, simulação, ansiedade), neurológicas (epilepsia, vertigem), cataplexia, distúrbios metabólicos (hipoglicemia) e intoxicações. O mecanismo da SNC na criança é semelhante ao que ocorre no adulto: a posição ortostática, ou mesmo a posição sentada, causa diminuição do retorno venoso por acúmulo de sangue nos membros inferiores. A diminuição do retorno venoso provoca queda do débito cardíaco com consequente hipotensão. A seguir, ocorrem mecanismos compensatórios que aumentam a contração ventricular e a frequência cardíaca, com vasoconstrição periférica (descarga adrenérgica). Algumas crianças e adolescentes suscetíveis a esta contração ventricular brusca têm ativadas as fibras C de mecanorreceptores cardíacos, originando impulsos aferentes que inibem o centro vasomotor (reflexo de Besold-Jarisch), e que culminam com vasodilatação e hipotensão e/ou um estímulo parassimpático, gerando bradicardia com consequente síncope. Esses episódios geralmente são acompanhados por pródromos, como tonteados, náuseas, sudorese, dor abdominal e palidez, que estão associados ao estresse ortostático (como ficar em pé em ônibus, fila de banco, cozinhando etc.). Outras vezes ocorrem associados a um forte estímulo emocional, doloroso ou sutil, incluindo um ambiente quente ou específicos (p. ex.: micção, tosse), e também pode-se relacionar com procedimentos dolorosos, como retirada de sangue, aplicação de vacina e injeções. Nessas outras situações, os mecanismos fisiopatológicos são diferentes. As crises associadas à mobilização do pescoço, como espreguiçar, girar a cabeça ou barbear-se, estão relacionadas com uma hipersensibilidade do seio carotídeo. Eventos sem esforço sugerem síncope relacionada com uma doença cardíaca. Raramente a síncope está associada a mordida de língua, giro da cabeça para o lado ou hipersalivação. Nessa situação, tais sintomas sugerem crise epilética. Incontinência urinária pode ocorrer nas crises mais prolongadas. Eletroencefalografia (EEG) durante as gravações de eventos sincopais geralmente demonstra sofrimento cerebral generalizado. Embora convulsões possam ocorrer na síncope, uma verdadeira convulsão epilética é rara. A clínica é muito importante para distinguir síncope de crise epilética. Porém alguns testes poderão ser necessários para o diagnóstico. O eletroencefalograma intercrítico tem pouco valor para o diagnóstico de síncope e, a princípio, não deve ser realizado. O eletrocardiograma e o Holter podem ser úteis para afastar arritmia cardíaca. O teste da mesa inclinada (TILT TESTE), realizado em crianças maiores de 6 anos que apresentaram dois ou mais episódios (ou um episódio grave), pode provocar síncope vasovagal e fornecer suporte para o diagnóstico. Nesse teste, além da observação do quadro clínico são avaliados

os parâmetros hemodinâmicos, como PA (hipotensão) e FC (assistolia, bradicardia e taquicardia). O tratamento da síncope está direcionado para condutas educativas gerais como aumento da ingestão líquida e salina, postura colocando a cabeça entre as pernas ou passar para a posição deitada, evitar e prevenir os fatores desencadeantes. Terapia específica é indicada, dependendo da etiologia. Nos casos recorrentes pode-se utilizar medicamentos como os inibidores beta-adrenérgicos, fludrocortisona, inibidores da recaptação de serotonina, estimulantes alfa-adrenérgicos, teofilina, metilfenidato e marca-passo nos casos refratários.

A epilepsia é uma doença crônica que chega a atingir até 0.5% da população pediátrica. O diagnóstico de certeza das crises epiléticas é difícil e muito importante devido à necessidade de um tratamento prolongado com drogas antiepiléticas que apresentam risco de potenciais efeitos colaterais. Um quarto dos pacientes (25%) encaminhados aos serviços de Epilepsia apresentam eventos clínicos paroxísticos associados a atividades motoras, alterações sensitivas, sensoriais, emocionais ou comprometimentos da consciência que não são crises epiléticas. O caso apresentado evidencia a importância do diagnóstico para indicação da terapia específica. Um atendimento inadequado poderia supor o diagnóstico de epilepsia devida às contrações tônicas associadas à incontinência urinária que poderiam indicar uma crise epilética generalizada. Assim, as crises não epiléticas (CNE) são caracterizadas por episódios clínicos similares a crises epiléticas não associadas a descargas elétricas no cérebro. A CNE deve ser de conhecimento do pediatra, neurologista e psiquiatra infantil, principalmente em serviços de emergência, para evitar exames desnecessários e terapias iatrogênicas. Hindley e colaboradores, estudando 125 crianças com diagnóstico definitivo de epilepsia encaminhadas para um centro terciário, observaram que 44 (35%) não eram epiléticas. Em outro estudo com 223 crianças encaminhadas por eventos paroxísticos, 87 (39%) não apresentavam epilepsia, e, destas, 184 enviadas com o diagnóstico definitivo de epilepsia, 55 (30%) não estavam com diagnóstico equivocado.

As crises não epiléticas podem ser classificadas como psicogênicas (CNEP), aquelas associadas a problemas psicológicos primários ou secundários. Quando associadas a causas médicas são denominadas de fisiológicas (CNEF). Os CNEF podem ser classificados como: *fenômenos hipóxico-isquêmicos*, *distúrbio do sono*, *transtornos dos movimentos* e *transtornos associados à migrânea* e as CNEP, de acordo com DSM IV, em *transtornos somatoforme*, *transtornos factícios* e *transtorno de ansiedade* (American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994).

CRISES NÃO EPILÉPTICAS FISIOLÓGICAS

Fenômenos hipóxico-isquêmicos

Dos *fenômenos hipóxico-isquêmicos*, além da síncope, são importantes para os pediatras a *crise de perda de fôlego* e o *refluxo gastroesofágico*. A *crise de perda de fôlego* ocorre mais frequentemente entre 6 a 12 meses de idade ocorrendo até os 5 anos. O gatilho é muitas vezes uma situação de contrariedade, medo, sustos ou traumas leves. A criança chora e, no fim da expiração é incapaz de relaxar ocorrendo a apneia e cianose. Há duas entidades clínicas: a forma cianótica e a pálida. A forma cianótica é a mais comum. E os episódios sempre ocorrem após um fator desencadeante emocional: frustração, medo ou raiva. Estes episódios podem evoluir com perda da consciência, hipotonia global, opistótono e movimentos clônicos confundindo com crise epilética. Deve-se pesquisar anemia e raramente uma investigação cardiológica necessita ser realizada. O tratamento se baseia em orientações para atendimentos na crise, tratamento da anemia, e, eventualmente, nos casos graves da forma pálida há indicação do uso de atropina e mais recentemente o piracetam. No *refluxo gastroesofágico* (*síndrome de Sandifer*), a criança apresenta desvio tônico do tronco e da cabeça

associada à alimentação com tendência a ocorrer no sono. A associação com vômitos e pneumopatia de repetição reforça o diagnóstico. O eletroencefalograma está normal, e o tratamento baseado em medidas específicas para o refluxo controla as crises.

Distúrbios do sono

Entre os *distúrbios do sono* (DS), uma entidade clínica frequente é a *mioclonia benigna do sono* caracterizada por contrações mioclônicas envolvendo membros superiores e inferiores predominantemente no início do sono. O quadro é benigno com evolução favorável. O EEG intercrítico e durante a crise está normal. Outros DS a serem salientados, são o *terror noturno* e o *sonambulismo*, denominados de *parassônias*. Ocorrem devido a um despertar parcial (superficialização-ativação) durante os estágios III e IV não REM (NREM)) do sono, no primeiro ou segundo ciclo da noite, geralmente entre 60 e 90 minutos após o início do sono. No *terror noturno* a criança grita de forma intensa, com expressão facial de pavor associada a fenômenos autonômicos como sudorese, taquicardia e rubor facial com duração de 5 a 15 minutos. O episódio pode ser confundido com crises do lobo frontal que geralmente são mais rápidas. A criança não reconhece os pais e é inconsolável. Os episódios cessam espontaneamente e a criança volta a dormir sem lembrar do episódio ao despertar. No *sonambulismo* os comportamentos são mais complexos, como andar, comer, abrir e fechar gavetas e tocar objetos. Ocorrem 1 a 2 horas após o início do sono (fase 3 e 4 do sono) com duração média de 5 a 10 minutos e podem sugerir crises parciais complexas. Tratamento geralmente não é indicado. Benzodiazepínicos podem ser úteis nas crises frequentes e prolongadas. Também é parassonia de dissociação o *estado confusional do despertar*, que é um estado delirante associado a comportamentos complexos ao despertar. Os distúrbios do despertar podem ser desencadeados por febre, privação do sono, álcool, atividade física e estresse emocional. Podem ser exacerbados pela menstruação e gestação sugerindo fatores hormonais. Geralmente os episódios são benignos e tendem a diminuir com o tempo. Não há necessidade de tratamento.

A *narcolepsia* é um distúrbio com etiologia desconhecida que se caracteriza por ataques de sonolência exagerada, de curta duração durante o dia. Quando associada à *cataplexia* (perda do tônus, fraqueza muscular) com queda ao solo, o diagnóstico diferencial deve ser considerado com crises atônicas. Na *cataplexia* não há perda de consciência, da memória, da visão ou da audição, e a recuperação é muito rápida. Geralmente são desencadeadas por excitação, alegria, riso ou raiva. A narcolepsia geralmente se inicia na adolescência, e a cataplexia após os 30 anos de idade. A narcolepsia pode estar associada também à paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e sonolência inicial no estágio REM. *Jactatio captis* é uma parassonia que se caracteriza por movimentos repetitivos da cabeça antes de iniciar e na primeira fase do sono. Apenas se orienta cuidados para evitar dano físico.

Transtornos dos movimentos

Outras CNEF são os transtornos dos movimentos: os tiques, as distonias, crises de masturbação, o *spasmus nutans*, os tremores, o torcicolo e os movimentos coreoatetósicos. Nos transtornos de tiques os movimentos são involuntários, controlados pela criança e não ocorrem no sono. Geralmente, iniciam-se entre os 5 e os 10 anos. São muito mais frequentes que as crises mioclônicas com as quais são confundidos. Não são episódicos e tendem a ocorrer durante todo o dia. O tratamento é realizado com neurolépticos, clonidina e ácido valproico, entre outros. Deve-se ficar atento aos tiques fônicos, comportamento obsessivo-compulsivo, hiperatividade, desatenção e dificuldades de aprendizagem que constituem o quadro de síndrome de Tourette.

As *distonias* geralmente estão associadas ao uso de medicamentos, mais frequentemente a metaclopramina, bromopride e neurolépticos. Deve-se ressaltar que os efeitos colaterais ocorrem mesmo com doses adequadas da medicação. A recuperação é completa em minutos a horas. Associam-se contrações musculares, opistótono, torcicolo, disartria e movimentos oculares. Como antídoto pode-se utilizar o biperideno ou difenidramina nos casos graves. As *crises de masturbação* se confundem com movimentos involuntários ou crises epiléticas devido à sua natureza repetitiva. O quadro clínico é caracterizado por pressões sobre a região púbica, suprapúbica, movimentos rítmicos da coxa acompanhados de diaforese, rubor facial e respiração irregular. Chama a atenção a cessação dos movimentos com mudança do estímulo ambiental. Raramente estes comportamentos indicam um quadro obsessivo-compulsivo necessitando de terapia comportamental e medicamentos como os inibidores da recaptação de serotonina.

O *spasmus nutans* começa na infância antes de 1 ano de idade. Ele consiste de nistagmo, episódios de queda da cabeça e torcicolo. Podem confundir com crises mioclônicas ou tônicas. O nistagmo pode ser monocular ou multidirecional. Estudos de imagens devem ser solicitados para afastar lesão de tronco cerebral. O prognóstico é favorável com desaparecimento dos sintomas em 1 a 2 anos.

Tremores ou arrepios usualmente começam na infância e podem ocorrer várias vezes ao dia. Eles envolvem músculos axiais e podem-se associar com flexão cervical e de tronco. Os tremores são rápidos, de baixa amplitude e as crianças referem como leves choques. O exame clínico e eletroencefalograma são normais. Desaparecem espontaneamente até os 10 anos de vida. O *torcicolo benigno paroxístico* é uma condição rara que começa na infância em torno dos 3 meses de idade, com remissão espontânea até os 5 anos de idade. Caracteriza-se por episódios de desvio cervical durando minutos, horas e, algumas vezes, dias. Pode ser acompanhado de palidez, agitação e vômitos. Os ataques podem ocorrer semanalmente ou mensalmente, e a tendência que tenham resolução espontânea. Eles são confundidos com crises tônicas, mas a consciência é preservada e o EEG normal durante os episódios. O exame neurológico entre as crises, o videoeletroencefalograma e exames de imagem são normais.

O *tremor essencial*, geralmente de origem familiar, é intencional com evolução benigna. Em alguns casos, dependendo da gravidade e do grau de incapacidade, deverá ser tratado com medicamentos como os agentes betabloqueadores.

A *coreoatetose paroxística familiar* é uma condição autossômica dominante e se caracteriza por posturas distônicas e movimentos coreoatetóticos que podem ocorrer espontaneamente ou por estímulos externos, como ansiedade, hipertermia e exercícios físicos. O tratamento baseia-se em medicação antiepilética, como a carbamazepina. Os resultados são favoráveis na maioria dos pacientes.

MIGRÂNEA E DISTÚRBIOS ASSOCIADOS

A *vertigem paroxística benigna* ocorre no pré-escolar que apresenta um quadro de vertigem, geralmente procurando um lugar ou um adulto para se agarrar. É associada a nistagmo, perda de postura, palidez, sudorese e vômitos. Não há comprometimento da consciência. A remissão é espontânea após a idade escolar (média de 5 anos). Frequentemente é confundida com crises atônicas. A anamnese detalhada, exame clínico e eletroencefalograma normal esclarecem o diagnóstico.

A migrânea pode induzir *síncope* através de comprometimento da artéria basilar.

A *migrânea hemiplégica alternante* se caracteriza por crises de hemiplegia flácida em um ou ambos os lados, geralmente associada a fenômenos autonômicos. Pode estar associada a nistagmo, estrabismo, fenômenos tônicos e distônicos. O início ocorre nos primeiros 18 meses de vida e podem

ser desencadeados pelo banho e estímulos luminosos. As crianças podem evoluir com ataxia, atraso do desenvolvimento e movimentos coreoatetósicos. Existe uma forma hemiplégica familiar que se inicia mais tardiamente, entre 5 e 7 anos de idade. Pode-se associar a nistagmo. Trauma, exercícios físicos e estresse podem desencadear os episódios. Já foram identificados quatro genes que indicam comprometimento dos canais de sódio e cálcio. O *estado de confusão mental associado a migrânea* ocorre em criança na idade escolar e é caracterizado por episódios de delírio, agitação e pouco contato com o ambiente. Pode durar de 3 a 5 horas e muitas vezes é diagnosticado como encefalite ou crises parciais complexas, embora sejam raros os automatismos. Em semanas ou meses, esses episódios evoluem para quadros típicos de migrânea. Durante ou após os eventos, o eletroencefalograma pode evidenciar lentificação no traçado.

CRISES NÃO EPILEPTICAS PSICOGÊNICAS

Crises não epiléticas psicogênicas não são muito raras na infância. Um estudo com crianças apresentando CNE, em Cleveland, com videoeletroencefalograma, mostrou que 49% das 135 crianças estudadas apresentavam CNEP. Nesse mesmo estudo, o CNEP mais frequente foi a falta de resposta ao ambiente (criança quieta sem resposta) seguido de movimentos de cabeça e membro. Com base no DSMIV, as CNEP mais frequentes em crianças são os *transtornos somatoformes*, os *distúrbios factícios* e os *transtornos de ansiedade*.

Transtornos somatoformes, distúrbios factícios e transtornos de ansiedade

O *transtorno somatoforme*, de acordo ao DSM IV, caracteriza-se por sintomas físicos que sugerem uma doença, mas não são consequências dela, nem pelo uso de drogas ou por doença mental. Deve-se ressaltar os subtipos, o *transtorno conversivo* associado a conflitos emocionais e o *transtorno de somatização*. Os *distúrbios factícios* caracterizam-se por situações em que paciente apresenta sintomas clínicos onde ocorre ganho secundário afetivo, em que a criança assume uma enfermidade seguida de investigação desnecessária e tratamento. A entidade é denominada *síndrome de Münchausen*. Na criança geralmente a mãe cria a doença e, então, denomina-se *síndrome de Münchausen by proxy* (*síndrome de Münchausen por procuração*). Na *simulação* o ganho, na criança geralmente visa uma recompensa em forma de presentes, ajuda dos professores, falta escolar e passeios. Outra condição psicológica que deve ser considerada em crianças e adolescentes é o *transtorno de ansiedade*, principalmente o *transtorno do pânico*. Esses episódios podem ou não estar associados a fatores desencadeantes. Podem durar minutos a horas, caracterizam-se por sudorese, palpitação, tremor, dispneia, sufocação, dor torácica, dor abdominal, tonteira, medo de morrer, parestesias, arrepios e ondas de calor. Frequentemente se associam a um quadro depressivo e apresentam muitas vezes ideias suicidas. Medicação antidepressiva e psicoterapia devem ser indicados nos casos mais graves.

Crises não epiléticas psicogênicas (CNEP) são eventos comuns chegando a 2-33/100.000 habitantes. No Brasil temos poucos estudos referente à epidemiologia. De Paola *et al.*, estudando casos avaliados por videoeletroencefalograma em um serviço terciário, encontraram uma prevalência de 5,2%, baixa, devido ao tipo de pacientes avaliados em seu serviço (epilepsia refratária ou exames de imagens anormais). A assistência a esses pacientes é frequentemente inadequada, mesmo em grandes centros de atendimento a epilepsia. O manejo desses casos é habitualmente difícil, mesmo em ambientes com equipes multiprofissionais bem treinadas com esse propósito. O diagnóstico ou suspeita diagnóstica nem sempre é fácil. Crises associadas a fatores emocionais desencadeantes, ou crises

nunca vistas, várias consultas e tratamentos sem mudança do perfil das crises, ausência de traumas, movimentos atípicos, fenômenos pós- crise não compatíveis com epilepsia são fatores que devem ser levados em consideração para o diagnóstico. Crises com atividade motora generalizada seguida de rápido retorno da consciência ou crises com olhos persistentemente fechado diferente das crises epiléticas em que os olhos são mantidos abertos podem indicar CNEP. O desencadeamento do evento por sugestão e história anterior de abuso sexual ou estresse pós-traumático podem auxiliar no diagnóstico diferencial. O padrão-ouro para a avaliação é o videoeletroencefalograma, que pode evidenciar os eventos epiléticos e não epiléticos. O tratamento é muito difícil e envolve uma equipe multidisciplinar para atendimento da criança e da família. Avaliação funcional e emocional, com protocolos clínicos específicos, deve ser elaborada. O prognóstico é mais favorável em crianças e adolescentes em comparação com estudos de adultos, 81% de 18 crianças e adolescentes e 40% de 20 adultos estavam livres de crises 3 anos após o diagnóstico.

QUESTÕES ADICIONAIS

- O que é reflexo de Bezold-Jarisch?
- Quando se indica marca-passo para tratamento de síncope?
- Qual é o tratamento dos distúrbios do sono?
- Como se diferencia transtornos conversivos e transtornos de somatização?

REFERÊNCIAS

Antoniuk, SA. Syncope in infants and adolescents. *Medicina (B Aires)*. 2007; 67(6 Pt 1):639–646.

Benbadis, SR, Allen Hauser, W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000; 9(4):280–281. [Jun].

Chadwick, D, Smith, D. The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ*. 2002 Mar 2; 324(7336):495–496.

De Paola, L, Silvado, C, Mader, MJ, Crippa, A. Psychogenic nonepileptic seizures: an overview. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2007; 13:7–9.

De Paola, L, Silvado, C, Mader, MJ, Minhoto, GR, Werneck, LC. Clinical features of Psychogenic Nonepileptic Seizures (PNES): analysis of a Brazilian series. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2006; 12:37–40.

Donma, MM. Clinical efficacy of piracetam in treatment of breath-holding spells. *Pediatr Neurol*. 1998; 18(1):41–45. [Jan].

Duchowny, MS, Deray, MJ, Papazian, O. Narcolepsy-cataplexy and gelastic-atonic seizures. *Neurology*. 1985; 35(5):775–776. [May].

Gottlob, I, Wizov, SS, Reinecke, RD. Spasmus nutans. A long-term follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(13):2768–2771. [Dec].

Hindley, D, Ali, A, Robson, C. Diagnoses made in a secondary care “fits, faints, and funny turns” clinic. *Arch Dis Child*. 2006; 91(3):214–218. [Mar].

Kotagal, P, Costa, M, Wyllie, E, Wolgamuth, B. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics*. 2002; 110(4):e46. [Oct].

LaFrance, WC, Jr., Alper, K, Babcock, D, Barry, JJ, Benbadis, S, Caplan, R, et al. Nonepileptic seizures treatment workshop summary. *Epilepsy Behav*. 2006; 8(3):451–461. [May].

Lombroso, CT, Lerman, P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics*. 1967; 39(4):563–581. [Apr].

Mahowald, MW, Rosen, GM. Parasomnias in children. *Pediatrician*. 1990; 17(1):21–31.

Massin, MM, Bourguignon, A, Coremans, C, Comte, L, Lepage, P, Gerard, P. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *J Pediatr*. 2004; 145(2):223–228. [Aug].

Rickards, H. Tics and fits. The current status of Gilles de la Tourette syndrome and its relationship with epilepsy. *Seizure*. 1995; 4(4):259–266. [Dec].

Salpekar, JA, Plioplys, S, Siddarth, P, Bursch, B, Shaw, RJ, Asato, MR, et al. Pediatric psychogenic nonepileptic seizures: a study of assessment tools. *Epilepsy Behav*. 2010; 17(1):50–55. [Jan].

Scheepers, B, Clough, P, Pickles, C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure*. 1998; 7(5):403–406. [Oct].

Uldall, P, Alving, J, Hansen, LK, Kibaek, M, Buchholt, J. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child*. 2006; 91(3):219–221. [Mar].

Vanasse, M, Bedard, P, Andermann, F. Shuddering attacks in children: an early clinical manifestation of essential tremor. *Neurology*. 1976; 26(11):1027–1030. [Nov].

Wyllie, E, Friedman, D, Luders, H, Morris, H, Rothner, D, Turnbull, J. Outcome of psychogenic seizures in children and adolescents compared with adults. *Neurology*. 1991; 41(5):742–744. [May].

Caso Clínico de Cefaleia com Déficit Motor Agudo

Liselotte Menke Barea

Adolescente, 12 anos, sexo feminino, estudante, previamente hígida, vem à emergência por ter iniciado há 4 horas, enquanto via TV, alteração visual caracterizada por riscos que iniciaram no centro do campo visual e foram se estendendo lateralmente, seguida de formigamento no MSE e região perioral E e, após 10 minutos, perda de força no hemicorpo E. A essas queixas se associaram cefaleia pulsátil hemicraniana D (8/10) e náusea. Não havia história de trauma ou doença febril.

História de gestação, parto e DNPM dentro da normalidade; história de cinetose e dor abdominal recorrente já investigada pelo gastroenterologista e abordada cirurgicamente em um episódio por suspeita de apendicite não confirmada. Mãe e irmã com enxaqueca sem aura.

EXAME FÍSICO-NEUROLÓGICO

Afebril, mucosas úmidas e coradas. Alerta, cooperativa ao exame, com linguagem fluente e sem disartria. Hemiparesia E de predomínio braquial, incluindo face (MSE grau III, MIE grau IV). Hemianestesia E dolorosa no hemicorpo E, inclusive na face; negligência ausente. Reflexos profundos presentes simétricos (2+ /4+). Reflexo cutaneoplantar em flexão bilateral. Nervos cranianos sem alterações. Ausência de meningismo.

Sumário

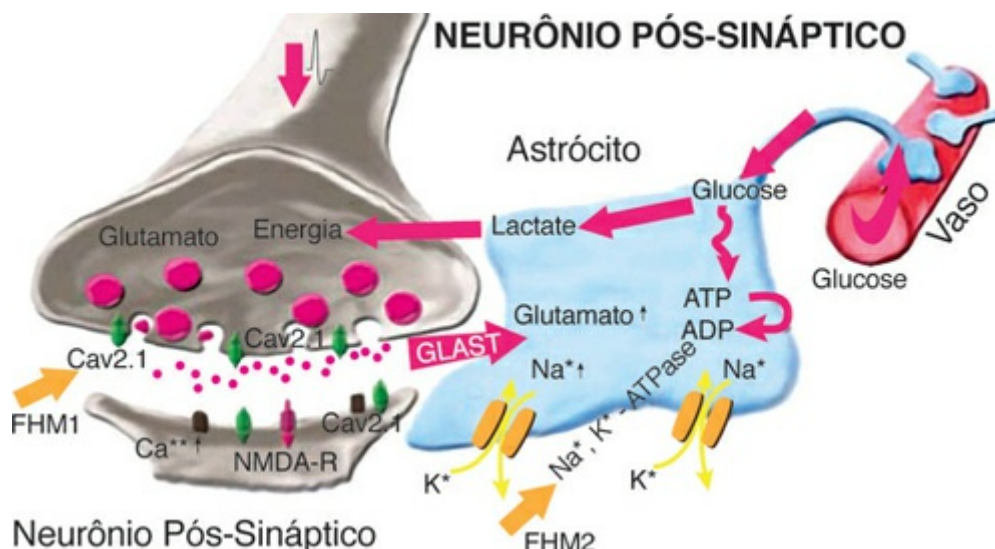
Trata-se de uma adolescente previamente saudável que apresentou hemiparesia e hemianestesia E de instalação aguda associada a cefaleia com caráter enxaquecoso.

Localização

A cefaleia da paciente ocorre por estimulação da via trigeminovascular, pois as artérias durais são inervadas pelo nervo trigêmeo. Os achados de hemiparesia E completa e desproporcionada sugere a presença de uma síndrome piramidal deficitária. Já a hemianestesia tátil e dolorosa E configura a presença de uma síndrome sensitiva.

Em resumo, além da síndrome cefaleica, a paciente apresenta uma síndrome sensitiva (hemianestesia tátil e dolorosa a E) e uma síndrome piramidal deficitária caracterizada pela hemiparesia completa desproporcionada de instalação aguda.

A provável topografia é de comprometimento cortical difuso do hemisfério D que se iniciou no córtex occipital, alastrando-se para o córtex parietal e frontal ([Figura 103.1](#)).



Neurônio Pós-Sináptico

FIGURA 103.1 Relações entre glutamato, canais de cálcio e bomba Na/K e demonstração de como as mutações podem aumentar a susceptibilidade à depressão cortical alastrante. (Adaptada de Moskowitz, *Headache*, 2007; 47 Suppl 1S: 58-63.).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de hemiparesia de instalação aguda inclui acidente vascular cerebral (AVC), paralisia de Todd E, enxaqueca com aura, especialmente enxaqueca hemiplégica; também devem ser considerados no diagnóstico diferencial processo expansivo, doença desmielinizante e distúrbios metabólicos, como hipoglicemia e hipocalcemia.

Sintomas sensitivos positivos como formigamento são os mais sugestivos de enxaqueca, pois no AVC os mais característicos são os sintomas negativos (p. ex.: hipoestesia), embora crianças com AVC isquêmico ou hemorrágico possam apresentar queixas de formigamento.

Neste caso não havia relato por parte dos familiares de quadro convulsivo ou de alteração do estado mental nem história familiar de epilepsia, o que torna menos provável o diagnóstico de paralisia de Todd.

Enxaqueca com aura tipo hemiplégica deve ser um diagnóstico de exclusão por ser, no caso de nossa paciente, o primeiro episódio e pelo fato de que crianças podem iniciar quadro de AVC hemorrágico ou isquêmico com queixa de cefaleia.

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Na sala de emergência, a avaliação do paciente com suspeita de AVC deve iniciar com tomografia computadorizada de crânio (TCC) sem contraste para excluir AVC hemorrágico. No presente caso a TCC foi normal, tendo sido a seguir realizada RM de crânio na qual a sequência por difusão permitiu excluir isquemia aguda.

A angiografia por ressonância magnética também permitiu excluir quadro de vasculite, doença de Moya-Moya e síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, entidades que também podem-se exteriorizar clinicamente por quadro deficitário e de cefaleia enxaquecosa. A avaliação laboratorial revelou hemograma, provas de função renal, hepática e eletrólitos normais.

DIAGNÓSTICO

A paciente evoluiu com regressão completa da hemiparesia e hemi-hipoestesia após 8 horas do início dos sintomas. A história detalhada revelou que a paciente apresentava crises de dor abdominal desde os 5 anos com duração de até 48 horas, de intensidade moderada a forte e associada a náuseas e por vezes vômitos. Esses sintomas, já investigados previamente, são compatíveis com o diagnóstico de enxaqueca abdominal segundo critérios da Classificação da Sociedade Internacional de Cefaleia – II edição (CSIC-II). A história prévia de cinetose, de enxaqueca abdominal e de história familiar de enxaqueca pesam a favor do diagnóstico de enxaqueca hemiplégica reforçada pela ausência de alterações nos exames de neuroimagem.

ENXAQUECA NA INFÂNCIA

A enxaqueca é uma doença comum na população infantojuvenil. A prevalência é de 3% nas crianças de 3 a 7 anos, 4% a 11% nas de 7 a 10 anos e 9,9% nas de 10 a 18 anos.

Um quarto dos pacientes com enxaqueca experimenta crises de enxaqueca com aura. Acredita-se que a aura seja decorrente de depressão cortical alastrante: uma onda de despolarização seguida de hiperpolarização que se difunde pelo córtex e que se traduz em disfunção neurológica (visual, sensitiva ou disfásica).

Na enxaqueca com aura típica os sintomas visuais, sensitivos ou disfásicos costumam-se instalar gradativamente em 5 a 20 minutos e se resolver espontaneamente em 60 minutos. A cefaleia pode preceder, ocorrer simultaneamente ou dentro de até 60 minutos do início da aura. A localização das cefaleias pode ser ipsi ou contralateral aos sintomas da aura; usualmente são contralaterais e alterações visuais são o tipo de aura mais comum, seguida pelas auras do tipo sensitiva e disfásica.

Nossa paciente apresentou aura de início visual seguida de aura sensitiva e hemiplégica, fenômeno clínico que coincide com o substrato fisiopatológico da onda de depressão cortical que inicia no córtex occipital e progride anteriormente na velocidade de 3 mm/minuto atingindo sequencialmente o córtex sensitivo e motor. Esta forma de progressão dos déficits, que não respeita territórios vasculares, é de grande auxílio na sua distinção com AVC isquêmico, no qual os sintomas costumam estar presentes na sua totalidade desde o início do quadro.

Na enxaqueca com aura, os sintomas positivos costumam ser seguidos após alguns minutos por sintomas negativos como ocorreu no presente caso.

Segundos os critérios da CSIC-II, o diagnóstico de **enxaqueca com aura típica** pode ser firmado quando o paciente apresenta dois episódios de crises que costumam iniciar com sintomas visuais positivos (luzes brilhantes, linhas, riscos) ou negativos (perda de visão) e/ou sensitivos e/ou da fala (nunca paresia). A evolução desses sintomas é gradual, a duração é menor que 1 hora e costumam ser associados à cefaleia hemicraniana, pulsátil, de moderada a forte intensidade, náuseas, fono e fotofobia.

ENXAQUECA HEMIPLÉGICA

A enxaqueca hemiplégica pode ser familiar (quando existe um parente de primeiro ou segundo grau apresentando aura que inclui paresia) ou esporádica (quando não existe história familiar de aura com paresia).

Neste subtipo de enxaqueca, pode haver associação de outros tipos de aura (visual ou sensitiva) completamente reversível em até 24 horas. Nossa paciente apresenta a forma esporádica em que sintomas deficitários remitteram completamente após 8 horas. Os casos esporádicos sempre requerem

exames de neuroimagem para excluir outras causas.

A aura motora da enxaqueca hemiplégica é única: a instalação é lenta, podendo ser precedida por parestesia, e não é acompanhada de abalos clônicos.

Através de relato, pela história, às vezes é difícil distinguir paresia de alterações sensitivas. A fraqueza acomete mais o membro superior do que o inferior e pode durar até 24 horas.

Na forma familiar da enxaqueca hemiplégica já foram identificados subtipos genéticos específicos com mutações nos genes de canais voltagem-dependentes: no gene CACNA 1A do cromossomo 19, ou nos genes SCN1A ou ATP1A2 da bomba Na/K do cromossomo 1. Na [Figura 103.1](#) podemos observar que essas diferentes mutações determinam aumento do glutamato e K na fenda sináptica, com consequente aumento de excitabilidade e desencadeamento da depressão alastrante.

A etiologia da forma esporádica que a nossa paciente apresenta é menos conhecida, embora alguns pacientes tenham mutação nos mesmos genes da forma familiar.

ENXAQUECA ABDOMINAL

A enxaqueca abdominal é uma das síndromes periódicas da infância precursoras da enxaqueca, que na CSIC-II também inclui vômitos cíclicos e vertigem paroxística benigna na infância. Essas síndromes, anteriormente denominadas equivalentes enxaquecosos, são interpretadas como manifestações durante o desenvolvimento da expressão genética que na vida adulta será traduzida como crise de enxaqueca.

Outros equivalentes têm sido propostos: enxaqueca confusional aguda, hemiplegia alternante e torcicolo paroxístico benigno na infância (este tem descrição de quatro casos com mutação do gene da enxaqueca hemiplégica familiar CACNA).

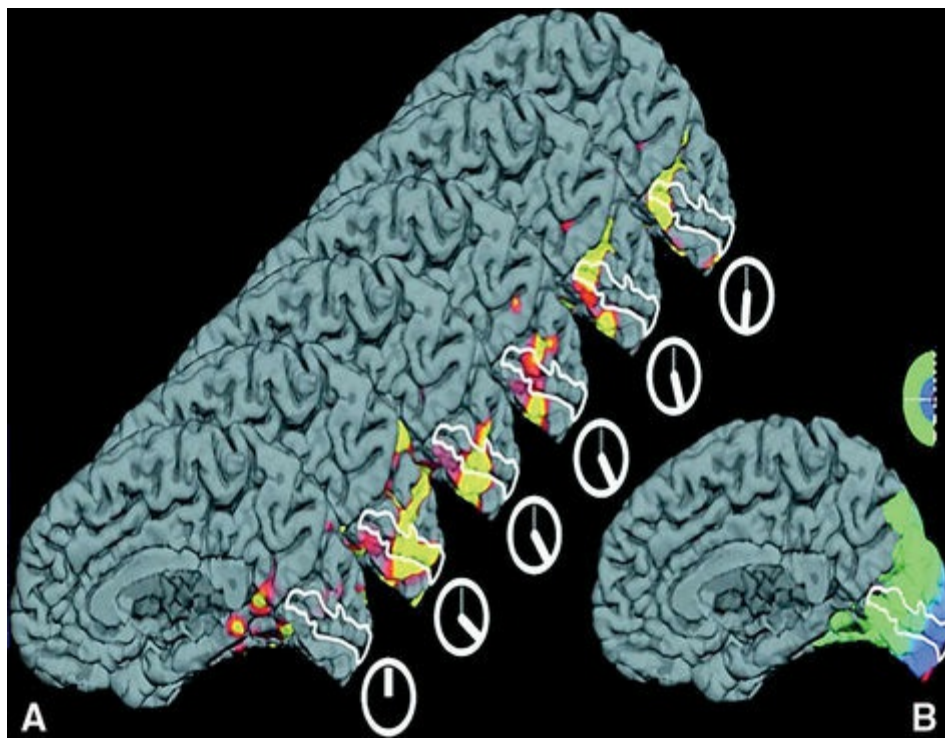


FIGURA 103.2 Imagem da depressão alastrante cortical. (*Hadjikhani N et al. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 4687-4692.*)

A enxaqueca abdominal se apresenta em crianças de 4 a 8 anos com crises de dor periumbilical ou

de linha média com duração de 1 a 72 horas. Podem estar associados palidez, anorexia, náuseas e vômitos. Em geral há história familiar de enxaqueca, e em 70% das crianças há também presença de crises de enxaqueca típica.

TRATAMENTO DA ENXAQUECA COM AURA NA INFÂNCIA

Tratamento da crise – até o momento não existe tratamento específico para aura e apenas é focado o tratamento da dor e sintomas autonômicos. São indicados como agentes de primeira linha o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroidais. Embora não aprovados para uso em crianças pelo FDA, os triptanos tem sido utilizados *off label* para o tratamento das crises álgicas em criança maiores de 7 anos.

Tratamento profilático

A decisão de quando indicar profilaxia deve ser tomada em conjunto com a família. Por vezes, crises infrequentes, mas com caráter deficitário e incapacitante, que desestabiliza o paciente e familiares, merecem tratamento preventivo diário, muitas vezes também necessário para reduzir a solicitação de exames complementares repetidamente.

Há consenso na recomendação de tratamento preventivo para crises com aura hemiplégica ou aura prolongada.

Não há ensaios clínicos controlados para o tratamento da enxaqueca com aura. Entre os adultos, o verapamil tem sido considerado o mais efetivo para 55% dos especialistas americanos, enquanto apenas 18% preferem valproato de sódio. A flunarizina é largamente utilizada no Reino Unido, sendo efetiva na prevenção da enxaqueca hemiplégica, assim como a lamotrigina e o divalproato de sódio, para aura persistente.

O melhor tratamento profilático para enxaqueca com aura está para ser estabelecido e, ainda individualmente, baseia-se em ensaio-erro.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são racionalmente a primeira escolha, seguidos pelos anticonvulsivantes.

Dada a evolução prognóstica da enxaqueca, que na adolescência apresenta índices de remissão que alcançam até 60%, é razoável a orientação de duração de tratamento de 6 a 12 meses.

Questões adicionais

- Quais são os outros subtipos de enxaqueca com aura?
- Qual é o quadro clínico das síndromes periódicas vômitos cíclicos e vertigem paroxística benigna?
- Qual o substrato fisiopatológico das náuseas e vômitos que costumam acompanhar as crises de enxaqueca?

REFERÊNCIAS

Barea, LM, Tannhauser, M, Rotta, NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia*. 1996; 16(8):545–549.

Classification committee of the International Headache Society. International classification of headache disorders II. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1):1–160.

De Fusco, M, Marconi, R, Silvestri, L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003; 33:192–196.

Dichgans, M, Freilinger, T., Eckstein, G, et al. Mutation on the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet.* 2005; 366:371–377.

Lauritzen, M. Pathophysiology of the migraine aura: The spreading depression theory. *Brain.* 1994; 117:199–210.

Lewis, DW. Pediatric migraine. *Neurol Clin.* 2009; 27:481–501.

Rothrock, JF. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology.* 1997; 48:261–262.

Yu, W, Horowitz, SH. Treatment of sporadic hemiplegic migraine with calcium- channel blocker verapamil. *Neurology.* 2003; 60:120–121.

Autismo Infantil

Newra Rotta e Rudimar Riesgo

Menino de 2 anos e 1 mês de idade, trazido para consulta para uma terceira opinião. As duas consultas prévias foram feitas no mesmo dia. Os pais estão bastante ansiosos. É o segundo filho do casal. O primeiro faleceu com 10 dias de vida, com diagnóstico de síndrome de Edwards.

A queixa principal é ausência de fala e problemas comportamentais. Os pais descrevem que o paciente tem moderados problemas durante o sono noturno desde os 6 meses de idade, que é muito agitado e que tem interagido cada vez menos desde a idade de 1 ano e 6 meses. Mais recentemente, tem observado um interesse muito grande por cores e preferência por observar objetos que giram (ventiladores de teto). Também descrevem bruxismo e dificuldades em estabelecer limites. Informam que o paciente costuma caminhar na ponta dos pés, especialmente quando está estressado ou apressado. A mãe sente-se muito culpada com a situação.

A gestação foi planejada e aceita, sem intercorrências orgânicas. A mãe esteve muito estressada durante a gravidez. O parto foi vaginal espontâneo, o peso do nascimento foi de 3.180 gramas, o comprimento foi 49 centímetros, o perímetro cefálico foi 35 centímetros e o Apgar foi de 8 no primeiro e 9 no quinto minuto. Não houve intercorrências neonatais. O bebê recebeu alta junto com a mãe.

Os pais trouxeram um exame de EEG e uma ressonância magnética nuclear de encéfalo, ambos normais.

Os exames clínico e neurológico foram um pouco prejudicados pela agitação psicomotora da criança, que não tolerava o toque. Não foram constatados estigmas compatíveis com doença genética na ectoscopia. Foi constatada pequena atitude “olho no olho” e falta de compartilhamento de atenção com o examinador, bem como macrocrania. Demais dados do exame neurológico sem alterações.

Questões

1. Quais são os dados importantes de anamnese?
2. Quais sinais e sintomas do exame clínico devem ser valorizados?
3. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico deste paciente?
4. Que hipóteses diagnósticas podem ser feitas com os dados de que dispomos?
5. Que exames laboratoriais são importantes para o esclarecimento diagnóstico?
6. Qual é o diagnóstico?

Respostas

1. Existem vários dados importantes nesta anamnese, como: a) parassonias moderadas; b) agitação psicomotora; c) deterioração na interação social após um período relativamente normal (no primeiro ano de vida); d) atraso na aquisição da fala; e) ansiedade de base, confirmada pelo bruxismo; f) predileção por caminhar na ponta dos pés; g) predileção por objetos que giram; h) elevado nível de

ansiedade dos pais, que perderam um bebê prévio com 10 dias de vida.

2. Os seguintes sinais e sintomas devem ser valorizados: a) ausência de vocalização em uma criança com 2 anos e 1 mês de idade; b) agitação psicomotora; c) pouco olho no olho; d) falta de atenção compartilhada; e) macrocrania; f) pouca tolerância ao toque durante o exame físico e neurológico.

3. O diagnóstico sindrômico é síndrome cerebral orgânica com manifestações comportamentais. O diagnóstico topográfico é disfunção no sistema nervoso central, não localizada.

4. A principal hipótese diagnóstica é transtorno global do desenvolvimento (TGD), com traços dentro do espectro do autismo infantil.

5. Não existe um exame laboratorial sensível e específico para tal hipótese diagnóstica. A família já trouxe um EEG normal (o que tende a afastar epilepsia) e uma RMN normal (o que afasta lesão cerebral). Como o paciente teve um irmão com doença cromossômica e como a hipótese diagnóstica é de TGD, seria necessário afastar síndrome do X frágil, se possível através de análise molecular.

6. O diagnóstico é autismo infantil, mas deve ser confirmado durante a evolução em virtude da idade do paciente, embora atualmente já se tenha parâmetros para pensar no diagnóstico no primeiro ano de vida.

DISCUSSÃO

Toda abordagem a casos envolvendo crianças, em especial quando se trata de síndromes neurocomportamentais, deve iniciar sempre com uma anamnese completa e minuciosa. Quanto mais detalhada e abrangente, melhor. Na prática neuropediátrica, está bem claro que aproximadamente 80% do diagnóstico surge como consequência de uma história bem aprofundada. Os antecedentes maternos devem ser investigados, e a gestação deve ser revisada com detalhes. Todas as informações perinatais devem ser repassadas, o que inclui os dados antropométricos e a avaliação do vigor do recém-nascido. Sabe-se que, nos recém-nascidos saudáveis a termo, a via do parto e as manobras obstétricas usuais não interferem sobre o estado neurológico. Entretanto, é normal uma depressão transitória do tônus e dos reflexos nas primeiras 48 horas de vida, evento denominado por alguns autores como “choque do nascimento”.

O autismo é uma síndrome neurocomportamental complexa que afeta a linguagem e o desenvolvimento social e cognitivo. O quadro comportamental do autismo é composto basicamente de três manifestações principais: a) déficits qualitativos na interação social e na comunicação; b) padrões de comportamento repetitivos e estereotipados; c) um repertório restrito de interesses e atividades. Em decorrência da grande variabilidade no quadro clínico dos autistas, diferentes termos têm sido utilizados como sinônimos, como: transtornos do espectro autista (TEA), transtornos invasivos do desenvolvimento (TID) e também transtornos globais do desenvolvimento (TGD).

As dificuldades na interação social nos TGD podem manifestar-se como isolamento ou comportamento social impróprio, pobre contato visual, dificuldade em participar de atividades em grupo, indiferença afetiva ou demonstrações inapropriadas de afeto, falta de empatia social ou emocional.

As dificuldades na comunicação ocorrem em graus variados, tanto na habilidade verbal quanto não verbal de compartilhar informações. Algumas crianças não desenvolvem habilidades de comunicação, assim como não conseguem usar a fala para se comunicar, também não têm linguagem gestual e, quando querem algo, usam a mão do adulto como ferramenta. Outras têm uma linguagem imatura caracterizada por jargão, ecolalia, reversões de pronome, prosódia anormal, entonação monótona etc. As que mantêm capacidade expressiva adequada podem ter inabilidade em iniciar ou manter uma conversa apropriada.

Os padrões repetitivos e estereotipados de comportamento, característicos do autismo incluem a resistência para mudanças, insistência em determinadas rotinas, apego excessivo a objetos, bem como

o fascínio com o movimento de peças (como rodas ou hélices). Embora algumas crianças pareçam brincar, elas se preocupam mais em alinhar, manusear ou atirar para longe os brinquedos do que usá-los para sua finalidade simbólica. Estereotípias motoras e verbais como balançar-se, bater palmas repetitivamente, andar em círculos ou a repetição de determinadas palavras, frases ou canções são também manifestações frequentes em autistas.

Na ausência de um marcador biológico, o diagnóstico de autismo é inteiramente baseado na clínica, portanto, requer experiência dos profissionais envolvidos no diagnóstico e atendimento dos pacientes.

O autismo não é um distúrbio raro, se forem utilizados os critérios presentemente aceitos para defini-lo. A prevalência, dependendo dos critérios de inclusão, tem variado de 40 a 130 por 100.000, e ele ocupa o terceiro lugar entre os distúrbios do desenvolvimento infantil, na frente das malformações congênitas e da síndrome de Down.

Atualmente, com o uso dos critérios do DSM-IV dentro do grande grupo dos TGD, ficaram definidos cinco grandes subgrupos: a) autismo, b) síndrome de Asperger, c) transtorno desintegrativo da infância, d) transtorno invasivo do desenvolvimento não especificado, e) síndrome de Rett.

O diagnóstico de autismo requer uma apreciação clínica cuidadosa, que inclui, além da abordagem neuropediátrica, avaliações da linguagem e neuropsicológica. A hipótese diagnóstica pode ser revisada e confirmada através do ASQ (Autism Screening Questionnaire) ou pela CARS (Childhood Autism Rating Scale), ambos já traduzidos e validados para uso no Brasil. No que se refere às publicações e pesquisas acerca do autismo, o instrumento considerado padrão-ouro é o ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), que já foi traduzido e validado pelo nosso grupo após todos os arranjos legais com a WPS (Western Psychological Services), detentora dos direitos autorais. Em breve enviaremos para publicação a versão brasileira do ADI-R.

A avaliação laboratorial deve incluir neuroimagem com RMN para uma boa visualização do tronco cerebral e do cerebelo. A avaliação através do EEG é importante, pois a epilepsia é vinte vezes mais frequente nas crianças com autismo, se comparadas com as de desenvolvimento típico. Apesar do fato de que apenas 10% dos casos de autismo têm uma base genética comprovada, é importante afastar causas dentro desta área, em especial a síndrome do X frágil nos meninos e a síndrome de Rett nas meninas.

A neurogenética é uma área em franca evolução e tem ajudado muito na compreensão da genética do comportamento. Tem sido possível identificar a base genética em várias doenças neurológicas, muitas das quais com manifestações comportamentais, caracterizando verdadeiros fenótipos neurocomportamentais bem definidos. Dentre as síndromes genéticas da prática pediátrica, a síndrome de Down certamente é a mais comum, felizmente é relativamente fácil de ser suspeitada. Na realidade, existem várias outras síndromes neurogenéticas com expressão psiquiátrica. As mais comuns são: síndrome do X frágil, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Rett, síndrome de Williams e síndrome de Angelman.

A síndrome do X frágil é segunda mais frequente causa de retardo mental nas crianças, só perdendo para síndrome de Down. Entretanto, nem sempre o retardo mental é evidente, em especial nas crianças muito pequenas. O defeito genético consiste em uma mutação no extremo do braço longo do cromossomo X.

Nem sempre as crianças com síndrome do X-frágil têm um aspecto físico que faça o clínico pensar nesta doença genética. Na realidade, tal hipótese diagnóstica pode ser esquecida na prática diária. As crianças com síndrome do X frágil usualmente têm alterações no comportamento, das mais variadas. Por outro lado, sempre que se suspeita de transtorno dentro do espectro do autismo infantil em meninos, a síndrome do X frágil deve ser afastada. As queixas comportamentais mais frequentes são: retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, transtorno global do desenvolvimento – com traços dentro do espectro do autismo –, TDAH, nervosismo, timidez, problemas na fala, baixa *performance* escolar,

excesso de dependência dos adultos, tiques e ansiedade, dentre outros.

O caso clínico descrito se refere a um menino com traços dentro do espectro do autismo infantil. Se fosse uma menina, a prioridade em termos etiológicos seria afastar a síndrome de Rett. Ela foi descrita em 1966 por Andreas Rett. Ocorre majoritariamente em meninas, que podem ter nascido e se desenvolvido sem anormalidades até os 6 a 18 meses, época em que começa uma deterioração neurológica e comportamental progressiva. Surgem movimentos estereotipados. A estereotípia mais comum é a de esfregar continuamente as mãos. São comuns alguns traços dentro do espectro do autismo infantil, bem como ataxia da marcha e epilepsia. A epilepsia pode ser de difícil controle. São perdidas as habilidades motoras e cognitivas. Algumas crianças apresentam alterações na frequência respiratória durante o sono. O perímetro cefálico, que era normal ao nascimento, vai ficando abaixo do esperado para a idade, com microcefalia progressiva. A suspeita diagnóstica pode ser confirmada por mutações no gene MECP2, localizado no cromossomo Xq28, que ocorrem em aproximadamente 80% dos casos.

O manejo da criança com TGD depende de uma abordagem interdisciplinar. Basicamente, existem estratégias não medicamentosas e medicamentosas. Ao neuropediatra cabe a abordagem medicamentosa.

As bases do tratamento não medicamentoso envolvem técnicas de mudança de comportamento, programas educacionais, terapias de linguagem e comunicação, além de apoio aos familiares. É importante a participação de profissionais habituados com todo o espectro comportamental que pode ocorrer com as crianças com TEA. A equipe responsável pela abordagem não medicamentosa idealmente seria composta por psicólogos, fonoaudiólogos, educadores, psicopedagogos, terapeutas ocupacionais e outros especialistas, de acordo com cada caso.

O uso de medicamentos no autismo ainda é incipiente. O tratamento medicamentoso visa minimizar os sintomas-alvo mais intensos, visto que não há uma medicação específica para o transtorno. As crianças com TGD usualmente têm de duas até cinco comorbidades, como transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, transtornos do humor, transtorno de ansiedade, transtorno de tiques, problemas no sono, dentre outras.

Às vezes a comorbidade é tão intensa e causa tanto prejuízo, que pode atrasar a identificação do quadro que está por trás de toda a sintomatologia: um TID. Não é inusitada a concomitância entre TDAH e TID. Nesses casos, é necessário cuidado no que se refere à prescrição de metilfenidato, pois alguns pacientes podem piorar muito com essa medicação.

Em geral, quanto menor a cognição, mais intenso é o quadro comportamental, pela falta de recursos para lidar com as adversidades do dia a dia. Usualmente, as crianças com maior retardo mental são mais agitadas e desorganizadas, ao passo que as mais preservadas cognitivamente podem ter mais sintomas dentro do espectro dos transtornos de ansiedade.

A labilidade do humor nas crianças com TID pode ser mais difícil de ser controlada se comparadas com as de desenvolvimento típico. O transtorno afetivo bipolar tem sido cada vez mais identificado na prática pediátrica. As crianças têm uma ciclagem de humor mais rápida na comparação com adultos. Às vezes, um sinal precoce desse transtorno é uma irritabilidade tônica e/ou explosões injustificáveis de irritabilidade. Evidentemente, uma história familiar positiva ajuda muito na suspeita diagnóstica.

As drogas mais utilizadas na abordagem medicamentosa dos TGD, na dependência de cada caso, são: fluoxetina, risperidona, clonidina, haloperidol, sertralina, ácido valproico, carbamazepina ou outras, conforme a necessidade.

A hipótese diagnóstica mais adequada para este caso é TID. Dentre os cinco tipos clínicos de TID atualmente admitidas pelo DSM-IV-TR, pelo menos duas podem ser de pronto afastadas: transtorno desintegrativo da infância e também a síndrome de Rett. A primeira porque se instala mais tarde, em geral após os 6 anos de idade; a segunda, por ser mais comum em meninas.

Nosso grupo determinou a seguinte ordem de frequência, em uma amostra com quase 200 casos: 1) TID sem outra especificação; 2) autismo infantil; 3) transtorno de Asperger; 4) transtorno de Rett e 5) transtorno desintegrativo da infância.

O paciente descrito possivelmente não fechará critérios para transtorno de Asperger, em decorrência do evidente atraso na linguagem expressiva. Contudo, a conduta mais prudente seria acompanhar a evolução, pois não é rara a modificação dos parâmetros comportamentais e de *performance*. Algumas crianças podem até entrar e sair do espectro do autismo, se o comprometimento for leve e a intervenção for precoce.

Fora dos TID, os possíveis diagnósticos diferenciais para este caso clínico poderiam incluir síndrome depressiva mascarada por uma hiperatividade reacional, acompanhada por distúrbio do sono ou até um transtorno de déficit de atenção/hiperatividade de início muito precoce, este último também associado por distúrbio do sono.

O médico deve estar atento às seguintes manifestações, que podem indicar um transtorno depressivo: 1) mudanças abruptas do comportamento; 2) agressividade; 3) raiva; 4) alterações no sono; 5) agitação psicomotora; 6) alterações sustentadas no apetite; 7) baixa autoestima; 8) desleixo no autocuidado; e 8) piora nas relações interpessoais. Entretanto, alguns dados são muito mais ligados aos TGD do que à depressão, como macrocrania, caminhar na ponta dos pés, pouco olho no olho, falta de compartilhar atenção e também a intolerância ao toque durante o exame clínico, dentre outros.

O TDAH é uma síndrome neurocomportamental que ocorre em aproximadamente 4% a 5% das crianças, na média, cujo diagnóstico baseia-se numa tríade: 1) desatenção; 2) impulsividade e 3) hiperatividade. Esses três grupos de sintomas se combinam de diferentes formas em diferentes pacientes e para que se feche o diagnóstico de TDAH devem, por definição, estar presentes em todos os ambientes e também numa intensidade acima daquela esperada para a idade. A comorbidade do TGD com TDAH é bem maior do que com os quadros depressivos. No caso clínico descrito, é muito pouco provável que se trate de um TDAH de início muito precoce justamente pela precocidade dos sintomas, aliada aos achados já descritos, que são muito mais prevalentes nos TGD, como macrocrania, pouco olho no olho e caminhar na ponta dos pés, dentre outros.

Questões adicionais

- Atualmente, o DSM-IV admite cinco tipos de TGD. Quais as principais diferenças entre autismo e síndrome de Asperger?
- Qual é o menos frequente dos TGD?
- No que se refere à depressão, nas crianças menores, não parece haver uma predisposição por gênero. Qual o gênero mais atingido pela depressão na adolescência?

REFERÊNCIAS

Gadia, CA, Tuchman, R, Rotta, NT. Autism and pervasive developmental disorders. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(Suppl 2):S83–S94.

Grillo, E, da Silva, RJ. Early manifestations of behavioral disorders in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(Suppl 2):S21–S27.

Longo, D, et al. Influence of the 5-HTTLPR polymorphism and environmental risk factors in a Brazilian sample of patients with autism spectrum disorders. *Brain Res*. 2009; 1267:9–17.

Matson, JL, Wilkins, J, Fodstad, JC. The Validity of the Baby and Infant Screen for Children with autism Traits: Part 1 (BISCUIT: Part 1). *J Autism Dev Disord*. 2010.

Pereira, A, Riesgo, RS, Wagner, MB. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(6):487–494.

Riesgo, RS, Rohde, LA. Transtorno de déficit atenção/hiperatividade. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I, eds. *Bases Neurobiológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed; 2004:337–345.

Riesgo, RS, Ritter, VF. Co-morbidades psiquiátricas nas doenças neurológicas. In: Rotta NT, Ohlweiler L, Riesgo RS, eds. *Rotinas em Neuropediatria*. Porto Alegre: Artmed; 2005:173–181.

Riesgo, RS, Rotta, AT. Shock of birth. Evaluation of neurologic status of term newborn in the first 48 hours of life. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996; 54(3):361–368.

Rohde, LA. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(9):1131–1133.

Rotta, NT, Riesgo, RS. Autismo infantil. In: Rotta NT, Ohlweiler L, Riesgo RS, eds. *Rotinas em Neuropediatria*. Porto Alegre: Artmed; 2005:161–172.

Sato, FP, et al. Instrument to screen cases of pervasive developmental disorder: a preliminary indication of validity. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009; 31(1):30–33.

Tramontina, S, et al. Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatment findings. *Biol Psychiatry*. 2003; 53(11):1043–1049.

Tuchman, R, Moshe, SL, Rapin, I. Convulsing toward the pathophysiology of autism. *Brain Dev*. 2009; 31(2):95–103.

Síndrome de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (STDAH)

Ana Maria Low

Menina de 10 anos de idade, filha única de um casal não consanguíneo, veio à consulta por solicitação da escola e encaminhada pelo médico homeopata (que já havia usado medicamentos sem sucesso), porque, de acordo com relatório da coordenação da escola, atrapalha a dinâmica das aulas, sendo às vezes agitada e em outros momentos completamente ausente. O professor fala e parece que ela não escuta (sic). As notas são regulares em algumas matérias e péssimas em outras. Ela não gosta de anotar os deveres no caderno, não gosta de fazer as lições e literalmente empurra até a última hora, tudo que tem por fazer. Sempre quer que prevaleça o seu ponto de vista e devido a isto tem dificuldade para se relacionar socialmente. Já trocou de escola três vezes desde que iniciou a vida acadêmica devido a inadequação e, segundo a mãe, não guarda as amizades. Só tem uma “amiga” entre os 22 alunos da sala atual. Em casa, precisa ser “monitorada” até para escovar os dentes. Só memoriza o que lhe é de interesse. De acordo com a genitora sempre foi “despachada” e não espera a vez de ninguém para dizer sua opinião interrompendo com frequência a conversa dos adultos. O relacionamento com crianças menores sempre foi mais fácil. Até hoje procura a cama dos pais, porque acorda muitas vezes à noite e diz ter medo de dormir sozinha. Nos antecedentes fisiológicos há referência de não ter dormido uma noite inteira até quase 2 anos de idade. Os marcos de desenvolvimento neuropsicomotor foram normais. Controle esfinteriano diurno com 3 anos de idade. Ainda apresenta de forma ocasional enurese noturna. Nos antecedentes familiares informa que o pai é distraído e foi muito agitado, conseguiu sucesso depois que passou a trabalhar com turismo. Um tio paterno é do tipo desligado, não quis estudar, mas é “muito inteligente”. Mãe assume que é obsessiva com limpeza e organização e tem dificuldade para lidar com a desorganização do marido e da filha. Avô materno era alcoolista. Tia-avó paterna teve convulsões na infância.

Ex clínico neurológico – Dificuldade para atender ordens, interrompe os pais varias vezes para expressar opiniões, que nem sempre estão relacionadas com o assunto em pauta. Procura durante toda a consulta ser o centro realmente da atenção. É imediatista e impulsiva, movimenta excessivamente os membros inferiores, tem dificuldade nas provas de equilíbrio estático e dinâmico, na orientação visuo-espaco-temporal, na visualização figura/fundo. Exame neurológico tradicional normal.

Questões

1. Que dados da anamnese e do exame físico são importantes para serem valorizados?
2. Qual o diagnóstico sindrômico e topográfico desta paciente?
3. Quais hipóteses diagnósticas podem ser levantadas com os dados obtidos e que exames complementares seriam importantes para a definição diagnóstica?
4. Qual o diagnóstico definitivo?

Respostas

1. Dificuldade para se organizar e para interagir socialmente, agitação psicomotora, oscilação no humor, insônia intermediária desde o primeiro ano de vida. Referência de distúrbios comportamentais psiquiátricos em ambas as famílias. Exame neurológico com alterações nas funções executivas, impulsividade, dificuldade nas provas de equilíbrio e de concentração.

2. Diagnóstico sindrômico: síndrome comportamental.

Diagnóstico topográfico: córtex cerebral – lobo frontal, parietal e temporal, provavelmente hipocampo e cerebelo.

3. Hipótese diagnóstica – síndrome de transtorno de déficit de atenção + transtorno de humor.

Exames realizados além da anamnese criteriosa e do exame neurológico evolutivo: WISC –III, EEG e potencial evocado de longa latência.

Os resultados mostraram QI verbal, QI de execução e desempenho nos subtestes da escala de execução abaixo da média. Desempenho nos subtestes da escala verbal abaixo da média em dígitos, matemática e informação, e acima da média em compreensão, semelhanças e vocabulário. EEG com atividade de base lentificada à custa de maior percentual de teta e descargas de pontas na região rolândica direita fazendo reversão de fase em C4. Potencial evocado P 300 com latências aumentadas e amplitudes abaixo de 6 mV nas três series examinadas. O preenchimento dos critérios do DSM-IV para transtorno de déficit de atenção com hiperatividade foi consistente para a confirmação do diagnóstico.

4. Diagnóstico final: síndrome do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, subtipo hiperativo-impulsivo. Comorbidade psiquiátrica: transtorno de humor.

DISCUSSÃO

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), segundo o *Manual de Diagnóstico e Estatísticas de Transtornos Mentais*, 4. ed., Revisão do Texto (DSM-IV-TR), é prevalente em 3% a 7% das crianças na idade escolar, sendo considerado o transtorno de desenvolvimento neurológico mais comum da infância. Com base em vários trabalhos epidemiológicos, estima-se hoje que a prevalência mundial de TDAH situe-se entre 5% e 9%, dividida em três subtipos: inatento; hiperativo-impulsivo e combinado. Este tipo de transtorno é provavelmente decorrente de um desequilíbrio dos neurotransmissores dopamina e norepinefrina, mas o mecanismo de ação permanece desconhecido. Crianças que apresentam esta síndrome manifestam durante seu desenvolvimento, independentemente do ambiente, níveis inapropriados de hiperatividade, impulsividade e falta de atenção, incorrendo em prejuízo na sua qualidade de vida e aproveitamento acadêmico. A etiologia genética desta patologia já foi confirmada e varia entre 60% e 90% estando fundamentada em pesquisa molecular, em estudos epidemiológicos realizados com crianças adotadas e com gêmeos que apresentam o transtorno, além de várias gerações de famílias portadoras. As alterações têm correlação com interferências no nível dos neurotransmissores, especificamente na via dopaminérgica. O gene alelo dopamina DRD4- é definido como o principal responsável pelas alterações observadas nos indivíduos portadores da síndrome, mas outros genes também estão envolvidos, como DAT1-1 e DRD5. Existem controvérsias na literatura em relação a essa afirmativa, com estudos em 236 crianças alemãs usando o método de Tandem com repetição de números variáveis (VNTR), mostrando a inexistência de transmissão preferencial dos alelos para DRD4; DAT1 e DRD5 para a síndrome. Por outro lado, existem evidências fundamentadas em estudos de SPECT que confirmam a correlação de TDAH com o gene transportador de dopamina (DAT). É importante referir que existem mapeados 480-alelos de DAT associados a TDAH. Vários cromossomos também já foram sinalizados como

responsáveis pela síndrome, entre eles os cromossomos 4,5,6,7,10,11,12,16, e é justamente devido a essa heterogenicidade e às semelhanças que a causa etiológica definitiva ainda é objeto de estudo. Os trabalhos mais recentes em nível de pesquisa científica estão fundamentados na avaliação do cérebro como um todo. Sabe-se que as áreas pré-frontais, o lobo parietal, os gânglios da base, o tálamo, a amígdala, o cerebelo e a formação reticular do tronco cerebral estão relacionadas com a síndrome, e a curva de crescimento total do cérebro é menor tanto em mulheres quanto em homens portadores de TDAH. Isso também fica confirmado com os vários trabalhos de medidas volumétricas que usam a ressonância nuclear magnética, mostrando que o volume total do cérebro é 3% a 4% menor em relação a controles, e que o córtex frontal e pré-frontal direito, o corpo caloso, o globo pálido esquerdo e o vérmis cerebelar em sua porção posteroinferior são menores nesses indivíduos. Estudos recentes mostraram que a medida da espessura do córtex cerebral é diminuída nas crianças com TDAH e tem uma diferença de 0,09 mm. Essa redução está localizada no lobo parietal do hemisfério direito e tem correlação com a rede cortical relacionada à atenção e funções executivas. As crianças que são portadoras do alelo variante DRD4 7 apresentam redução da espessura no córtex pré-frontal e parietal. Os portadores do gene alelo com sete repetições apresentam também diferenças na trajetória do crescimento cortical nas áreas órbito-frontolateral direita e no giro angular deste mesmo lado, o que não ocorre nos portadores dos genes DAT1 e DRD1, comprovando que o DRD4 é o gene responsável pela maior complexidade desta síndrome. Estudos com SPECT cerebral quantificando a densidade do transporte (DAT) de dopamina a nível estriatal confirmaram que o aumento da densidade do DAT é a primeira anormalidade que ocorre no cérebro dos afetados, provavelmente motivada pela excessiva estimulação de dopamina nos receptores na fase inicial do desenvolvimento. Avaliando metabolismo em adultos com o diagnóstico de TDAH durante testes de velocidade com perguntas e respostas, tendo o PET-SCAN como instrumento de estudo e fludopa-18 (Flu-18), observou-se redução no metabolismo da glicose na região pré-frontal e aumento na atividade de dopa Descarboxilase no córtex pré-frontal esquerdo. Outros estudos associando ressonância nuclear magnética funcional e testes de ativação do cérebro através de controle de impulsos mostram que a região estriatal (caudado e putâmen) das crianças com a síndrome é significativamente menos ativada do que a dos controles. Crianças com TDAH têm uma rede cerebral mais difusa, que envolve o lobo parietal direito em sua porção posteroinferior e a região posterior do giro do cíngulo, ao contrário das crianças não afetadas, que usam o circuito da região frontoestriatal ventral direita em testes que exigem atenção, como o potencial cognitivo de longa latência (P300). Com esta fundamentação anatômica, genética e metabólica, existe uma tentativa de explicar o quadro clínico desses indivíduos, cujo diagnóstico clínico se fundamenta numa anamnese criteriosa, no exame neurológico evolutivo, pois as alterações que são observadas estão relacionadas com alterações nas funções executivas, na dificuldade de orientação visuo-espaco-temporal, nas provas de equilíbrio estático e dinâmico, na utilização dos critérios diagnósticos definidos pelo DSM-IV, tendo como ponto de corte crianças e adolescentes até 17 anos ([Quadro 105.1](#)) e pelos testes neuropsicológicos que avaliam inteligência, personalidade, comportamento e atenção. Desses, os mais frequentemente utilizados são as escalas de Wechsler (WISC-III-1994 para crianças e WAIS-III-1997 para adultos); Rorschach, CPT –II (Continuos Performance Test II) e WCTS (Wisconsin Card Test) ([Quadro 105.2](#)). Exames neurofisiológicos são ferramentas que não devem ser consideradas irrelevantes, pois acrescentam informações importantes no contexto global do exame. Um maior percentual de atividade lenta na faixa teta (4-6Hz) nas regiões frontal e central do eletroencefalograma (EEG) é um achado frequente nos portadores de TDAH do sexo masculino em comparação com controles. A fundamentação desse achado é consistente, uma vez que teta é um ritmo produzido no sistema límbico, hipocampo e cíngulo. Essas áreas estão estritamente ligadas a comportamento e a correlação com os distúrbios comórbidos associados ao TDAH teriam também seu alicerce. O mesmo em relação ao percentual de atividade rápida, na faixa

beta que está aumentada tanto em amplitude como em quantidade no EEG de aproximadamente 15% dos pacientes portadores, que têm comorbidade associada, como humor instável, baixa capacidade de frustração, agitação psicomotora (Figura 105.1). Referências indicam que estas alterações poderiam ser usadas como um potencial sinalizador para subtipos da STDAH. Trabalhos recentes demonstram que 73% dos pacientes com a síndrome têm pelo menos uma comorbidade psiquiátrica associada, e 50% apresentam transtorno desafiador opositor, seguido por desordens de ansiedade, depressão, distúrbio de conduta, distúrbio obsessivo compulsivo, tiques e enurese. Em 1993, Marsden *et al.*, demonstraram que descargas epileptiformes subclínicas no eletroencefalograma (EEG) contribuiriam para uma interrupção da atenção levando a um prejuízo cognitivo transitório. Trabalhos mais recentes sugerem que pacientes que apresentam alterações cognitivas e atencionais deveriam ser “rastreados” com EEGs para a detecção de possíveis descargas epiléticas. O fato é que a presença de epilepsia associada a STDAH tem uma prevalência entre 8% e 77%, e estes pacientes, quando comparados com controles epiléticos sem a síndrome, são mais lentos nos testes relacionados com a memória, concentração e orientação visuo-espaco-temporal. Esses resultados são mais importantes quando as descargas paroxísticas são bilaterais ou predominando à direita. É importante referir que vários estudos já demonstraram que pacientes que têm alterações comportamentais e cognitivas sem expressão clínica de crises epiléticas, com descargas paroxísticas no EEG podem-se beneficiar com o tratamento anticonvulsivante. Outro exame neurofisiológico que pode acrescentar informações para a confirmação diagnóstica, é o potencial de longa latência P 300. Este potencial é gerado em áreas temporais e hipocampais, que estão relacionadas com a memória visuo-motora, com a codificação de experiências verbais e espaciais, guardadas tanto na memória recente como na remota (Figuras 105.2A e B). Quando foi usado no processo de reorganização de conjuntos de palavras durante a testagem da Wechsler Memory Scale (WMS-R) ficou demonstrado o aumento da amplitude do potencial nas áreas central e parietal, validando a escala para avaliação nos processos lentos do aprendizado. Na STDAH usando o paradigma auditivo de *odd ball* foi observado decréscimo significativo da amplitude ao longo das três séries examinadas independentemente da idade do paciente portador da síndrome.

Quadro 105.1 Critérios do DSM III-R para a síndrome de transtorno de hiperatividade com deficit de atenção

Hiperatividade e Impulsividade

- Corre e sobe em determinados lugares, quando a situação não permite tal comportamento.
- Quando sentado se retorce e mexe todo tempo com as mãos e os pés.
- Não consegue permanecer sentado quando isto é exigido.
- Em geral é precipitado em responder questões que ainda não terminaram de ser formuladas.
- Tem muita dificuldade para se envolver com leituras ou atividades que exijam que permaneça quieto.
- Fala excessivamente.
- Mostra dificuldade para aceitar mudanças.
- Interrompe os outros e frequentemente é intrometido.
- Sempre está acelerado, como se estivesse movido por um motor.

Distração

- Tem dificuldade em sustentar a atenção nas tarefas escolares.
- Parece não ouvir quando lhe falam.
- Mostra dificuldade para organizar suas atividades.
- Em geral não aceita participar de atividades que exijam maior concentração.

- Perde coisas com facilidade.
- Tem temperamento instável e baixa tolerância a frustrações.
- É negligente em suas atividades de vida diária.
- Nunca segue instruções e, frequentemente fracassa em suas atividades, sejam elas escolares ou não.
- Abandona trabalhos onde é necessário estar mais atento a detalhes. Faz erros por falta de atenção.

Quadro 105.2 Diferença de amplitude em uma das 3 séries do exame P300

Pacientes controles à esquerda e portadores da síndrome à direita

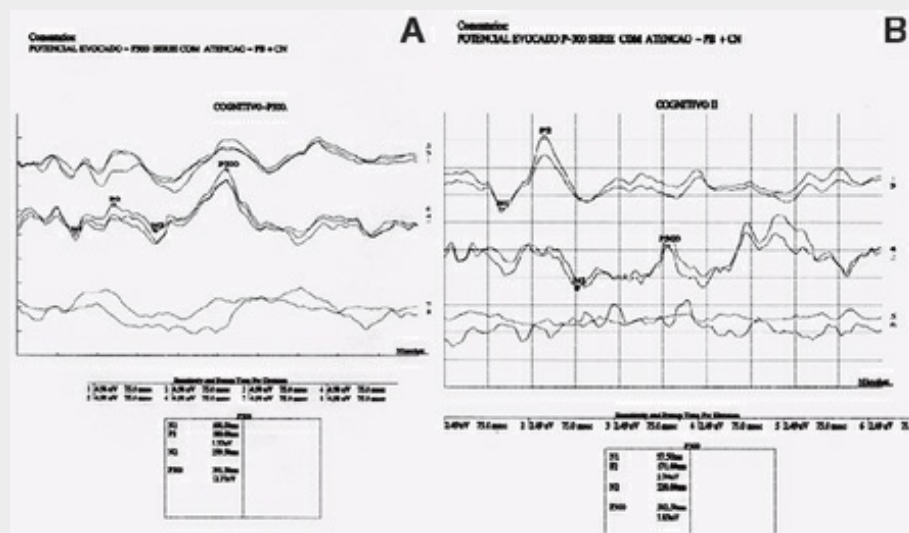




FIGURA 105.1 Eletroencefalograma com elevado percentual de atividade teta em paciente de 13 anos de idade com THDA.

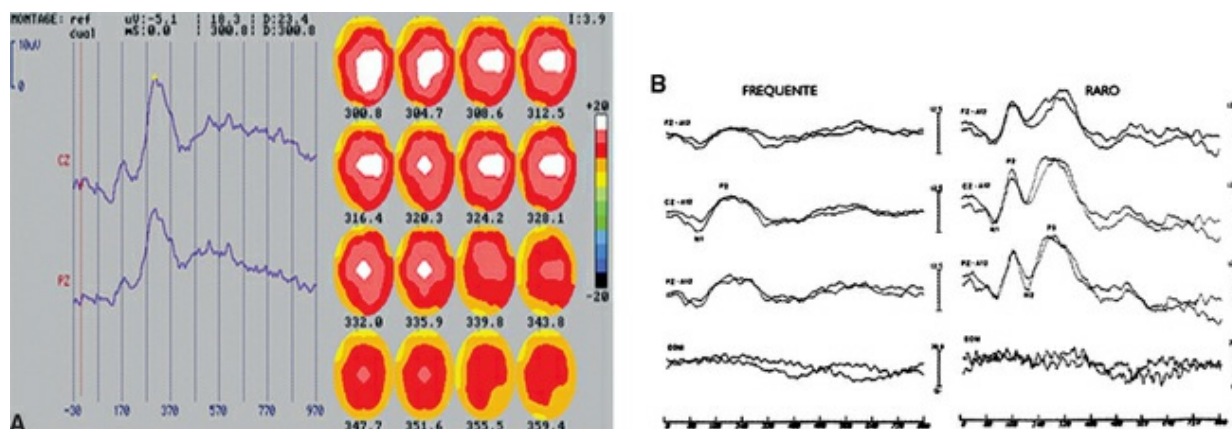


FIGURA 105.2 (A) Mapa mostrando a geração do potencial de longa latência ou potencial cognitivo P 300, (B) Registro do potencial evocado P300 à esquerda usando o paradigma de “odd ball” – atenção direcionada para os estímulos raros.

TRATAMENTO

Os estimulantes anfetamina e metilfenidato são os medicamentos mais prescritos atualmente para tratar a STDAH. Eles são efetivos, pois 95% dos pacientes têm importante redução da hiperatividade, impulsividade, desatenção e do comportamento agressivo, concomitante com um significativo aumento da vigilância. Os estimulantes vêm sendo usado há décadas, e o metilfenidato é a medicação de escolha, mas ainda existem preocupações de que o seu uso poderia causar dependência ou abuso em potencial. É importante saber que as propriedades farmacocinéticas do metilfenidato são totalmente

diferentes das de drogas como a cocaína, pelo fato de entrar e ser eliminado mais lentamente do cérebro e vários estudos já comprovaram que o uso de estimulantes na infância, não está associado ao abuso de substâncias na adolescência e idade adulta. O metilfenidato tem efeito sobre o sistema reticular ativador ascendente e o córtex cerebral. Com uma ação variável entre 3 e 5 horas, sendo 90% eliminado após este período. Apresentações com liberação mais lenta já estão disponíveis e as respostas variam de indivíduo para indivíduo, sendo a falta de apetite, a reação adversa mais comum. Nem todos os pacientes respondem ao metilfenidato (Ritalina, Ritalina LA, Concerta[®]), e a D-anfetamina (Dexedrine[®]), atomoxetina (Strattera[®]), dimesilato de lisdexanfetamina (Vyvanse[®]) podem ser outra escolha. Em situações nas quais existem comorbidades associadas, os estimulantes podem não mostrar uma resposta efetiva, e nesta situação os antidepressivos e os neurolépticos são medicamentos que devem ser considerados. É importante a terapia cognitiva comportamental desde que seja associada ao tratamento medicamentoso. Inúmeros trabalhos de pesquisa randomizados e multimodais demonstraram que somente a terapia comportamental não é suficiente para a melhora dos sintomas.

COMORBIDADES

O transtorno desafiador opositor é a mais frequente das comorbidades psiquiátricas associadas à STDAH, e aproximadamente um terço dos portadores da síndrome apresentam distúrbios de ansiedade. A presença destas manifestações comórbidas interfere no prognóstico destes pacientes, pois, dependendo do subtipo que apresentam e da comorbidade associada a abordagem terapêutica, é distinta. Embora existam divergências nos vários trabalhos existentes na literatura, há um consenso mais ou menos uniforme de que o subtipo inatento concentra mais distúrbios relacionados com humor e ansiedade, enquanto o predominantemente hiperativo-impulsivo ou o subtipo combinado, mostra predomínio do comportamento desafiador opositor. Em relação ao sexo, meninos apresentam mais ansiedade de separação, distúrbio obsessivo compulsivo, distúrbio de conduta, tiques, enurese e comportamento desafiador opositor. No sexo feminino, embora possam ocorrer outros tipos de distúrbios psiquiátricos, os mais encontrados são ansiedade, depressão e subtipo inatento.

CONDUTA COM A PACIENTE

Foi introduzida oxcarbazepina na dose de 15 mg/kg, titulada de forma lenta durante 10 dias. Depois deste período, iniciou metilfenidato de longa duração, uma tomada pela manhã antes de ir para a escola. Concomitantemente foram instituídos terapia comportamental, orientação psicopedagógica como suporte, esclarecimento aos pais e à escola. A resposta foi efetiva e satisfatória.

REFERÊNCIAS

Barkley, RA, Fischer, M, Smallish, L, Fletcher, K. O tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade com estimulantes contribui para o uso e abuso de Drogas? Um estudo prospectivo de 13 anos. *Pediatrics (separata edição brasileira)*. 2003; 111(1):97–109.

Barkley, RA. Attention–Deficit Hyperactivity Disorder. *Scientific American*. 1998; 44–49.

Borgatti, R, Piccinelli, P, Montiroso, R, Donati, G, Rampani, A, Molteni, L, Tofani, A, et al. Study of attentional processes in children with idiopathic epilepsy by Conners' Continuous Performance Test. *Journal of Child Neurology*. 2004; 19(7):509–515.

- Castellanos, FX, Giedd, JN, Marsh, WI, Hamburger, SD, Vaituzis, AC, Dicksteirn, DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *AM J Psychiatry*. 1994; 15(12):1791–1796.
- Castellanos, FX, Lau, E, Tayebi, N, Lee, P, Giedd, JN, Sharp, W, et al. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention deficit/hyperactivity disorder: genetic an brain morphometric analyses. *Mol Psychiatry*. 1998; 3(5):431–434.
- Ckarde, AR, et al. Age and sex effects in the EEG:differences in two subtypes of attention déficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*. 2001; 112:815–826.
- Clarke, AR, et al. Children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional disorder and EEG analysis. *Psychiatry Research*. 2002; 111:181–190.
- DeSaintMartin, A, Seegmuller, C, Carcangiu, R, Kleitz, C, Marescaux, C, MetzLutz, MN. Cognitive consequences of rolandic epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2001; 3(0):S159–S165.
- Echenne, B, Cheminal, R, Roubertie, A, Rivier, F. Are idiopathic generalized epilepsies of childhood really benign? *Epileptic Disorders*. 2001; 3(0):S167–S172.
- Frye, RE, Butler, I, Strickland, D, Castillo, E, Papanicolaou, A. Electroencephalogram Discharges in Atypical Cognitive Development. *Journal of Child Neurology*. 2010; 25(5):556–566.
- Ghanizadeh, A. Psychiatric Comorbidity Differences in Clinic-Referred Children and Adolescents with ADHD according to the subtypes and Gender. *Journal of Child Neurology*. 2009; 6:679–684.
- Guardiola, A. Transtorno de atenção: aspectos neurobiológicos. In: Rotta Tellechea N, ed. *Transtornos da aprendizagem*. Porto Alegre: Artmed; 2006:286–299.
- Krause, KH, Krause, J. Is methylphenidate contraindicated or not in comorbidity of epilepsy and attention déficit/hyperactivity disorder? *Aktuelle Neurologie*. 2000; 27(2):72–76.
- Low, AMS. Diagnóstico neurofisiológico no transtorno de atenção. In: Rotta Tellechea N, ed. *Transtornos da aprendizagem*. Porto Alegre: Artmed; 2006:329–346.
- Low, MAS, Low, R. Potenciais Evocados Cognitivos. In: Pinto LC, ed. *Neurofisiologia Clínica – Princípios Básicos e Aplicações*. São Paulo: Atheneu; 2006:343–352.
- Marsden, D, et al. Effects of transitory cognitive impairment of psychosocial functioning of children with epilepsy: a therapeutic trial. *Dev Med Child Neurology*. 1993; 35:574–581.
- Rotta, TN. Transtornos da atenção – aspectos clínicos. In: Rotta Tellechea N, ed. *Transtornos da aprendizagem*. Porto Alegre: Artmed; 2006:301–313.
- Tarkka, IIM, Stoki, CDS, Basile, LF, Papanicolau, AC. Electric source localization of auditory P300 agrees with magnetic source localization. *Eletroencephalography Clinical Neurophysiology*. 1995; 96(6):538–545.
- The MTA Cooperative Group –A 14- Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for

Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1999; 56:1073–1086.

Van Nunen, PE. Declerck AC-P300, alertness and cognition. *Acta Psychiatry Belg*. 1994; 94(2):96–97.

Aspectos Neurológicos da Dislexia na Criança

Ana Guardiola

RELATO DE CASO

V. S., menina de 7 anos e 7 meses.

Motivo da consulta: dificuldade de aprendizado, frequenta a primeira série, não está conseguindo ler nem escrever, conversa muito e não se interessa pelas atividades escolares.

Antecedentes pessoais: primeira filha do casal, fez pré-natal sem intercorrências, o parto foi hospitalar a termo sem alterações, Apgar 9-10, peso 3,2 kg. O desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado, exceto pelo fato de que demorou a falar, fez frases em torno dos 3 anos.

Não teve antecedentes de intercorrências clínicas importantes, recebeu todas as vacinas indicadas pelo pediatra, não há relato de crises convulsivas.

A audiometria e a avaliação oftalmológica são normais.

Antecedentes familiares: a mãe, 35 anos, saudável, tem curso universitário completo, não tem antecedentes de dificuldades escolares.

O pai, 36 anos, hígido, é advogado, mas na escola tinha dificuldade, trocava letras e não gostava de ler.

O exame físico é normal, o exame neurológico tradicional não mostrou alterações. A lateralidade é direita para mão, olho e pé.

A avaliação das funções cerebrais mostrou dificuldades na gnose espacial e nas estruturas rítmicas, não respondendo a nenhuma das provas propostas.

As praxias foram normais, na persistência motora realizou satisfatoriamente todas as provas, não apresentou indicadores de desatenção nem de hiperatividade.

Observou-se dificuldade na reprodução de figuras gráficas, nas quais mostra distorções.

Ao ditado de palavras já trabalhadas em sala de aula, troca letras: v/f, “televone” (telefone), g/c, “cato” (gato), suprime letras “_ola” (bola), “p_ato” (prato). É incapaz de ler as palavras já ensinadas.

DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

Síndrome cortical

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

Disfunção das áreas cerebrais superiores responsáveis pela leitura e escrita.

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

Imaturidade das funções cerebrais superiores e provável dislexia.

Na avaliação psicológica apresentou bom potencial intelectual, mas mostrou dificuldade na

reprodução de figuras gráficas e foi encaminhada para avaliação e tratamento psicopedagógico, confirmando-se nossa hipótese.

Nas avaliações posteriores tem mostrado boa evolução, e o rendimento escolar está melhor.

DISLEXIA

Aspectos históricos

Os progressos neurológicos do final do século XIX, quando se falou muito de afasias e de localizações cerebrais, permitiram conhecer melhor as áreas cerebrais das lesões responsáveis pelas alterações das funções cerebrais superiores. O termo dislexia foi primeiro abordado a partir de certas manifestações das afasias, especialmente das afasias de compreensão.

Nas afasias, observava-se que um indivíduo normal antes da afasia bruscamente começava com transtornos da fala e gagueira, utilizando uma palavra por outra, ao extremo de ser incapaz de expressar-se ou se podia expressar-se, não compreendia o discurso das outras pessoas ou os textos que lia (Debray-Ritzen P, Mélékian B, 1970).

Portanto, o estudo das afasias permitiu descrever a alexia do adulto caracterizada pela perda da leitura.

Existem duas áreas da linguagem: uma área anterior, no pé da terceira circunvolução frontal, cujas lesões provocam alterações na execução motora e articulatória da palavra. Uma área posterior que, se lesionada, provoca transtornos na compreensão e organização da linguagem (Figura 106.1).

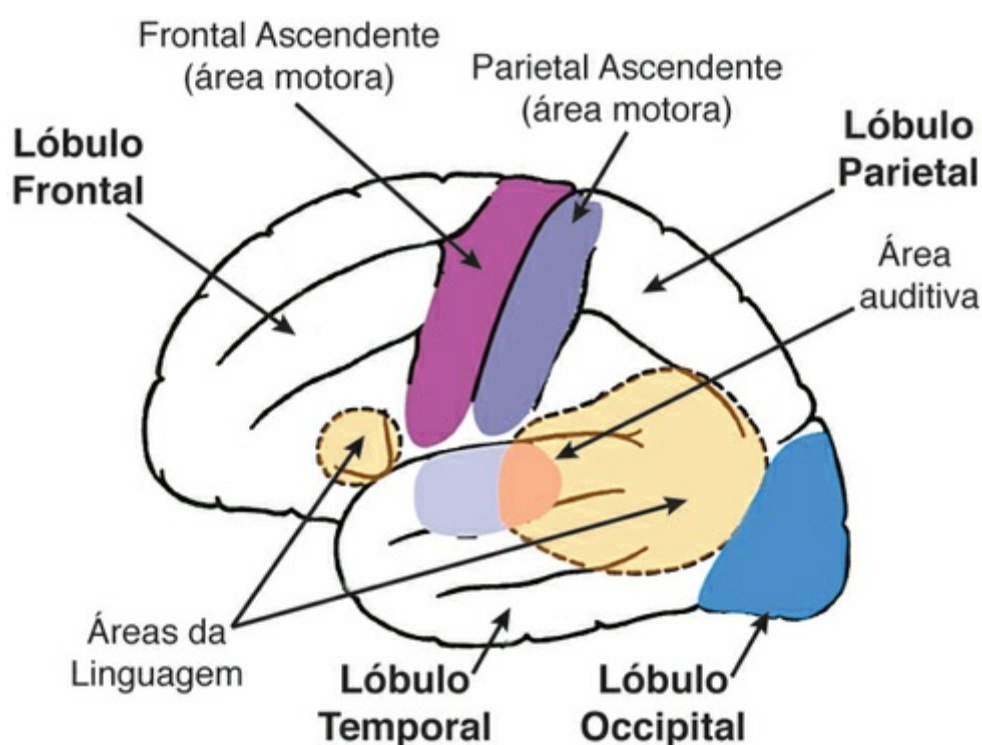


FIGURA 106.1 Face externa do hemisfério cerebral esquerdo. (Adaptada de Debray-Ritzel P. e Mélékian B., 1970.)

Esta área visual occipital é a área responsável pelas lesões da alexia adquirida do adulto. Essas áreas, a anterior e posterior estão intimamente conectadas abaixo do córtex cerebral por vias de associação, tendo uma função muito importante na fisiologia da linguagem (Figura 106.2) (Debray-

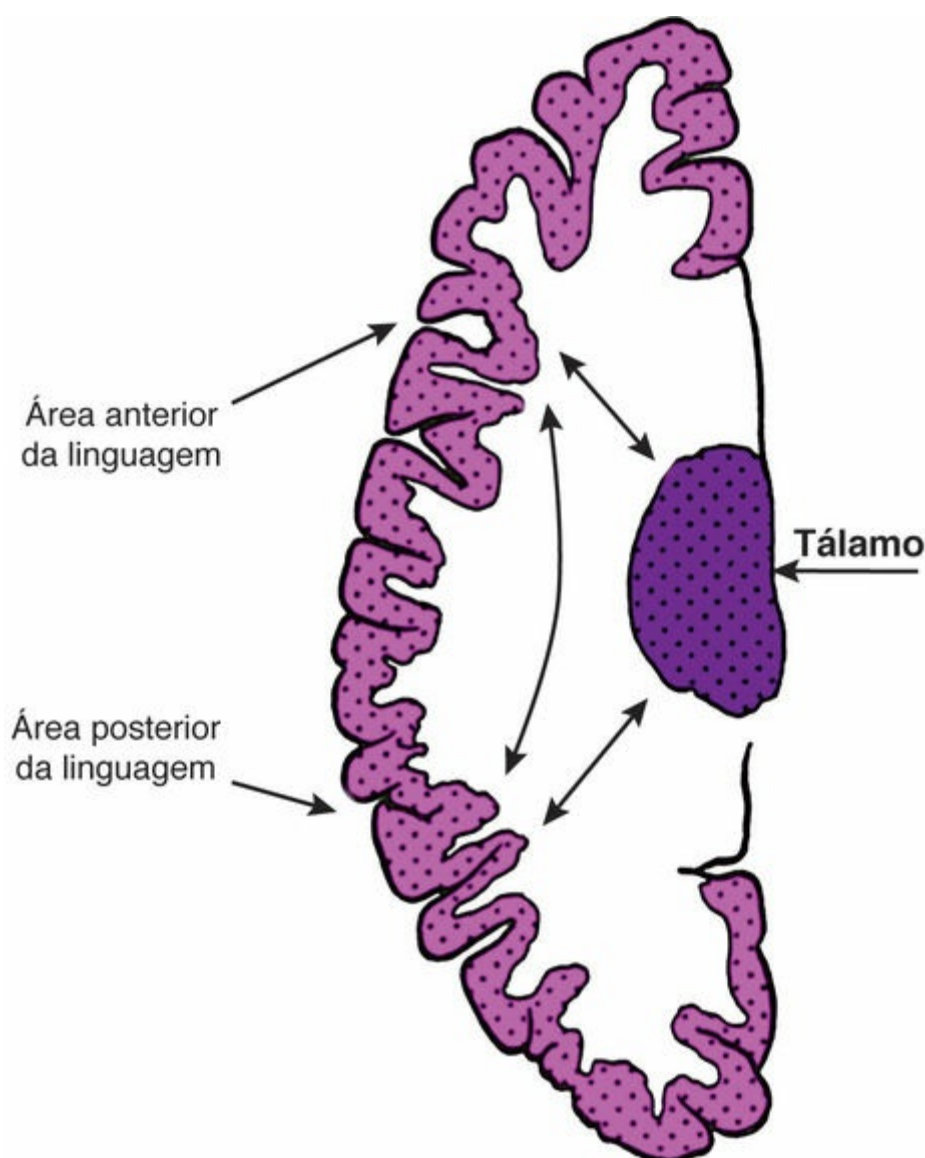


FIGURA 106.2 Corte horizontal do hemisfério cerebral esquerdo. Entre as áreas corticais anterior e posterior e o tálamo estão as vias de associação, importantes na fisiologia da linguagem. (Adaptada de [Debray-Ritzel P. e Mélékian B, 1970.](#))

Nesse contexto, surgiu a denominação “dislexia” para aquelas crianças que, sem lesão cerebral, não conseguiam desenvolver o aprendizado da escrita e da leitura.

No entanto, os primeiros estudos detalhados publicados são os de Hinshelwood, oftalmologista que em uma série de publicações (1895, 1917) descreve as principais características do transtorno, insiste na ausência de antecedentes cerebrais e salienta a etiologia hereditária deste transtorno e o denomina como dislexia baseando-se nos numerosos casos familiares de seus pacientes.

Hinshelwood salienta que: “É muito importante reconhecer a verdadeira causa desta dificuldade de aprender a ler que as crianças apresentam, poderiam ser tratados como deficientes e incorrigíveis e ser punidos por um defeito pelo qual eles não são responsáveis” ([Hinshelwood, 1917](#)).

[Orton \(1937\)](#) atribui essa dificuldade a um transtorno da dominância lateral.

[Ombredanne \(1937\)](#) salientou que os erros na cegueira verbal congênita são fenômenos linguísticos

que se encontram também na evolução da linguagem da criança.

[Hallgreen \(1960\)](#), apoiando-se na sua estatística, afirmou a existência de uma dislexia hereditária independente da dominância lateral e de fatores ambientais.

[Launay et al., \(1949\)](#) interpretaram a dislexia como uma assimbolia.

[Borel-Maisonny \(1950\)](#) concebe a dislexia como a dificuldade para identificar e reproduzir os símbolos escritos e, conseqüentemente, o transtorno na aprendizagem da leitura, da ortografia, na compreensão de textos e nas aquisições escolares.

[Ajuriaguerra \(1953\)](#) e [Ajuriaguerra et al., \(1958\)](#) apoiaram a hipótese na qual as crianças disléxicas apresentariam uma desarmonia da maturação funcional.

[Shaywitz et al., \(1994\)](#) mostraram as áreas cerebrais que envolvem a leitura e a escrita. A palavra seria identificada na região parieto-occipitotemporal esquerda e processada fonologicamente na região do giro frontal inferior esquerdo. Quando se lê, transforma-se o estímulo visual em representação fonológica. A leitura pelos ouvidos é obtida pela conversão do estímulo escrito em representação fonológica.

[Galaburda \(1994\)](#), ao fazer um estudo histológico *post mortem* das áreas posteriores de hemisférios esquerdos de cérebros de pacientes disléxicos, observou visíveis distorções da arquitetura cortical e dos corpos geniculares laterais com microdisgenesias. Os corpos neuronais são menores e o número de dendritos está diminuído além de serem menores ([Galaburda, 1979](#)) e provavelmente essas alterações acontecem no período da migração neuronal, que se situa entre a sexta e a vigésima quarta semana de gestação ([Galaburda, 1983](#)).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) permite visualizar o grau de atividade metabólica das áreas do cérebro implicadas na leitura ([Compton et al., 1991](#)). Portanto, esta técnica pode ser útil no futuro para aprimorar o diagnóstico.

A técnica da cartografia elétrica do cérebro (*brain electrical activity mapping*) faz mapas cartográficos que mostram o funcionamento bioelétrico. [Duffy et al., \(1980\)](#) mostraram que o cérebro dos disléxicos é qualitativamente diferente do dos leitores normais e que essas diferenças são muito evidentes nas áreas parietais e temporais do hemisfério esquerdo, assim como nas occipitais. Essas áreas são conhecidas como o suporte da fala, da linguagem e das atividades linguísticas ([Duffy, 1981](#), [Duffy et al., 1980](#)).

A ressonância magnética funcional mostra uma menor ativação do córtex cerebral nas áreas destinadas à compreensão da leitura, como a área de Wernicke e o giro angular, e uma maior ativação de áreas anteriores, como a de Broca e o giro frontal inferior do hemisfério contralateral ([Rotta TN, Pedroso SF, 2006](#)).

Aprender a ler é um ato neurológico complexo que, além das áreas já mencionadas, precisa levar em conta as vias de associação entre elas e as de associação com o outro hemisfério.

DISLEXIA – DEFINIÇÃO

Segundo a World Federation of Neurology, a dislexia é definida como a dificuldade de aprendizagem da leitura independente da instrução, mas dependente de dificuldades cognitivas de origem constitucional e funcional.

O Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV(1995) caracteriza a dislexia como comprometimento acentuado no desenvolvimento das habilidades de reconhecimento das palavras e da compreensão da leitura. O diagnóstico é feito somente se interferir de forma significativa no desempenho escolar ou nas atividades da vida diária que requerem habilidades de leitura.

EPIDEMIOLOGIA

Nos países europeus e nos Estados Unidos, as taxas de prevalência variam entre 3% e 18%. No Brasil, [Silva \(2004\)](#) realizou um estudo de prevalência da dislexia em alunos da terceira série do ensino fundamental de quatro escolas particulares e encontrou uma prevalência de 12, 1%. Embora seja uma importante pesquisa, para se falar de prevalência na população em geral, é necessário uma amostra aleatória e proporcional de todos os escolares que seja representativa de toda a rede escolar, incluindo escolas estaduais, municipais e particulares.

GENÉTICA E DISLEXIA

As questões sobre a hereditariedade da dislexia são ainda polêmicas. Pensamos que em algumas famílias os antecedentes mostram a sólida convicção de que a etiologia é genética e em outros disléxicos não há certeza desta etiologia.

As evidências atuais sobre a hereditariedade mostram que a dislexia é familiar, uma vez que aproximadamente 35% a 40% dos parentes de primeiro grau são afetados. Em algumas famílias os marcadores genéticos estariam no cromossomo 15; em outras, nos cromossomos 6 e 7. O cromossomo 15q 21 também tem sido associado à dislexia. Essa variabilidade de cromossomos envolvidos poderia apontar para a dislexia ou para as diversas comorbidades associadas a essa entidade ([Rotta TN, Pedroso SP, 2006](#)).

Quando não existem indícios de etiologia genética, a dislexia pode ser secundária a fatores adquiridos: mau desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), intercorrências neonatais, danos ao SNC, privação ambiental, oportunidade educacional inadequada. Na etiologia multifatorial existe interação entre genética e adquirida.

ÁREAS ENVOLVIDAS NA LEITURA

Os estudos que envolvem o processamento da linguagem apontam para a ativação das áreas motoras frontais para a linguagem falada e escrita e as áreas posteriores têmporoparieto-occipitais do hemisfério esquerdo. As regiões parietais inferiores esquerdas, incluindo os giros supramarginal e angular, também estão implicados no processamento fonológico normal, na visualização de palavras e na leitura oral.

Regiões corticais no lobo frontal, como o giro frontal inferior ou área de Broca, os giros dorsolateral, pré-frontal e orbital, áreas do lobo temporal, como o giro temporal superior e temporal médio e, no lobo occipital, as áreas da região extraestriada, estão relacionadas com a leitura.

O processamento da leitura visual, linguístico e ortográfico, se concentra na região extraestriada do lobo occipital. O processamento fonológico ativa o giro frontal inferior e o lobo temporal, envolvendo principalmente o giro temporal superior.

NEUROIMAGEM, EEG E DISLEXIA

Através da *positron emission tomography* (PET) podem ser observadas as partes do cérebro mais ativas, que usam mais glicose. O PET serve para avaliar a atividade cerebral, é um exame invasivo, usa material radioativo e seu uso está mais limitado a adultos.

A ressonância magnética nuclear funcional (RMNf) não é invasiva, e nas crianças disléxicas mostra menor ativação do córtex cerebral nas áreas destinadas à compreensão da leitura, como a área de Wernicke e o giro angular, e, de forma compensatória, uma maior ativação de áreas anteriores, como a de Broca e o giro frontal inferior do hemisfério contralateral.

As áreas cerebrais da linguagem são muito complexas, várias regiões, tanto unilaterais quanto

bilaterais, são ativadas pelo estímulo da linguagem.

Classificação

Frith (1986) supõe que existem dois tipos de dislexia: 1) a dislexia do desenvolvimento, ligada a uma parada na fase logográfica e, portanto, ao prejuízo do domínio da fase fonológica (alfabética); 2) a disortografia do desenvolvimento, ligada à falha da fase ortográfica.

Boder (1970, 1973) fala de *dislexia disfonética*, na qual predomina a dificuldade visual e semântica da palavra sobre sua análise fonográfica, encontrando dificuldade na conversão letra-som, e a *dislexia diseidética* ou visual, em que predomina uma estratégia sequencial e fonológica da palavra sobre a dimensão semântica, observando-se dificuldade na leitura, porque o processo visual é deficiente. A dislexia mista, caracterizada por leitores que apresentam problemas dos subtipos *disfonéticos* e *diseidéticos*, é associada à disfunção dos lobulos pré-frontal, frontal, occipital e temporal. As crianças, nos déficits “disortográficos”, mostram numerosos erros de ortografia quando escrevem textos.

Bakker (1990) e Bakker e colaboradores (1992) salientaram que, em condições normais, o início da aprendizagem da leitura depende da análise visual da grafia, que é dependente do hemisfério direito para realizar a correspondência grafofonêmica, e depois, através da função coordenada de ambos hemisférios, desenvolve-se uma leitura mais fluente com base no processo semântico-sintático, dependente do hemisfério esquerdo. As crianças com dislexia de tipo P, dislexia perceptual, teriam ficado no primeiro estágio de decodificação grafofonêmica e a leitura é lenta, *silabante*, com erros por fragmentação e/ou repetição. Nas crianças com dislexia tipo L o defeito é linguístico. Elas realizam desde o princípio uma leitura semântico-lexical e morfossintática, mas não prestam atenção à análise visual grafofonética, sua leitura é rápida, mas tem numerosos erros por omissão, por substituição, repercutindo na compreensão do texto. Na dislexia P o déficit funcional ocorre no hemisfério esquerdo e, na dislexia L, o déficit é no hemisfério direito (Bakker 1990, Bakker et al., 1992).

Diatkine et al., (1963) postularam que dislexias e disortografias são aspectos de um mesmo transtorno.

Existem publicações que mostram que a capacidade de análise fonológica avaliada aos 6 anos permite prever as habilidades ortográficas aos 7 anos (Bradley, 1988).

Da mesma forma que na leitura e na ortografia, também o cálculo requer a decodificação e a codificação dos signos (cifras, números, figuras geométricas), além de sua ordenação no espaço e no tempo (medida, operação, sucessão, geometria e representação).

Um grande número de crianças disléxicas não tem dificuldade em matemática, exceto a dificuldade secundária à leitura, que leva a ter dificuldades escolares, podendo perturbar a planificação das operações na resolução de um problema matemático, podendo surgir deficiências na leitura de símbolos e da compreensão (Siegel e Feldman, 1983).

Se a dislexia é imputada a déficit no âmbito da linguagem, a discalculia parece estar correlacionada com transtornos visuoespaciais muito precoces e pode estar associada a disgrafia. Por exemplo, a criança não compreende os sinais +, -, x, /. Esses transtornos estão associados à alteração das gnosis digitais, espacial e espaço-temporal (Siegel L.S., Le Normand M.T. e Plaza M).

É por isso que as crianças que apresentam os transtornos anteriormente citados devem ser avaliadas com a avaliação neurológica evolutiva, na qual se pesquisam as gnosis digitais, espacial e espaço-temporal com diferentes baterias de testes. Nas que incluem o conhecimento de dígitos e o conhecimento do espaço, é aplicada a bateria de Piaget-Head, e nas que exigem conhecimento espaço-temporal são aplicadas as provas de Mira Stambak de estruturas rítmicas.

Portanto, salienta-se que, além das avaliações psicopedagógicas, fonoaudiológicas e psicológicas é necessário a avaliação neurológica evolutiva.

INTELIGÊNCIA E DISLEXIA

O quociente intelectual das crianças disléxicas está na média do grupo etário e ainda pode estar por cima.

Ciasca (2006) adapta a proposta de Luria (1966) mostrando a relação entre as habilidades específicas, áreas e unidades funcionais observando a correlação entre habilidade e área cerebral envolvida na sua execução (Tabela 106.1).

Tabela 106.1

Correlação entre habilidade e área cerebral envolvida na sua execução

Habilidade motora	Córtex motor / região frontoparietotemporal
Ritmo	Lóbulos temporais
Habilidade tátil	Córtex sensitivo / região parietoccipital
Percepção	Lóbulo occipital posterior HD / Lobo occipital anterior HE
Linguagem expressiva	Região frontoparietotemporal HE
Linguagem receptiva	Região frontal secundária e temporal anterior HE
Memória imediata / aprendizagem	Lóbulo parietal HE
Raciocínio matemático	Região secundária temporoparietoccipital HE
Leitura	Região terciária temporoparietoccipital HE/HD
Escrita	Região terciária temporoparietoccipital HE

(Ciasca SM, Moura-Ribeiro MVL, 2006.)

Avaliando crianças disléxicas, observa-se que o nível cognitivo está adequado para a faixa etária. Na avaliação neurológica evolutiva observam-se déficits gnósticos, especificamente nas gnóscias espacial e espaço-temporal, com exame neurológico tradicional normal e com prejuízo significativo nas atividades específicas da leitura e da escrita, o que acarreta dificuldades escolares.

PERTURBAÇÕES NEUROGÊNICAS E DISTÚRBIOS DA LEITURA E DA ESCRITA

As perturbações neurogênicas que podem acarretar distúrbios de leitura e de escrita, assim como da matemática, são perturbações das sensopercepções visuais; auditivas; cinestésicas; da noção do esquema corporal; da orientação espacial; da coordenação motora fina; da noção de ritmo; da lateralidade; dos automatismos; da capacidade de análise e síntese; da integração das partes em um todo; da simbolização; da linguagem; dos impulsos; da atenção e da memória (Rotta TN, Guardioli A, 2010; Guardioli A, 2005).

Na criança disléxica pode-se encontrar:

- Rotações: uma letra confunde-se com uma similar mas de diferente sentido: b/d, p/q, u/n, w/m.
- Confusão de letras com sons semelhantes: g / j; b / p; n / u; u / m.
- Inversões: modifica-se a sequência correta: no → on, mais → mias, da → ad.
- Omissões: suprime-se uma ou várias letras na leitura e na escrita:
chocolate → chocoate.
- Agregados: agregam-se letras ou sílabas: ar → arda, casa → caesa.
- Deformações: a escrita é ininteligível.
- Contaminações: superpõem-se sílabas ou palavras: folha azul → folhaa zul.
- Dissociações: a sílaba de uma palavra está associada à do lado ou a palavra está fragmentada em forma incorreta:

a porta está fechada → a porta está fechada.

i. Repetição de sílabas ou palavras. p. ex.: o papato está no lago (o pato está no lago).

j. Dificuldades para compreender o que lê de forma fragmentada.

As falhas perceptivas de orientação espacial, conhecimento esquerda-direita, reconhecimento das imagens visuais e auditivas das palavras e alteração do esquema corporal podem originar rotações, inversões, confusão de letras, omissões e agregados.

As falhas de abstração, generalização, função analítico-sintética e memorização podem originar dificuldade de transformar o som em símbolo e vice-versa, dificuldade de soletrar, dificuldade de construção de frases a partir de letras e dissociações.

As falhas de percepção cinestésica e disgnosia do movimento muscular podem originar deformações (Guardiola 1995; Rotta TN, Pedroso SF, 2006; Rotta TN, Guardiola A, 2010).

Definimos disortografia como os erros na transformação do som no símbolo gráfico que lhe corresponde. Nem sempre a disortografia faz parte da síndrome disléxica, podendo surgir a uma alfabetização inadequada, à dificuldade da criança de manter a atenção adequada durante as atividades escolares, além de estar relacionada com dificuldades auditivas e visuais que podem interferir na escrita. Quando não acompanhada de dislexia, a disortografia é de melhor prognóstico (Rotta TN, Guardiola A, 2010).

É importante salientar que o desenvolvimento da linguagem escrita ou falada leva anos, não se alfabetiza uma criança no pré-primário nem no primeiro ano. O processo começa muito antes e fora da escola (Rotta TN, Guardiola A, 2010).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pode ser discutido o diagnóstico da dislexia com a afasia e alexia. A alexia é a perda da leitura, sempre secundária a lesões do lobo occipital. Este distúrbio também pode ser referido aos objetos de uso cotidiano, aos animais e às pessoas, podendo haver falta de reconhecimento visual e identificação parcial. A alexia é uma agnosia visual. Nela o paciente, sem ter defeito na visão, é incapaz de reconhecer a palavra ou o texto que lê, é sempre secundária a uma lesão no córtex cerebral e existe perda da função que o indivíduo já tinha.

A afasia de percepção ou sensorial, ou de Wernicke caracteriza-se pela dificuldade parcial ou total que o paciente tem de entender o que ouve, ou lê, bem como de perceber seu próprio defeito. Essa incapacidade pode ser grave e total, e então a fala torna-se incontrolada. Ao responder a uma pergunta que pode ser respondida com poucas palavras, o paciente expõe longamente a sua “resposta”, que é cheia de estereotípias, repetições de palavras e incoerências. Também na expressão espontânea a mesma loquacidade é verificada, com palavras inadequadas, observando-se parafasias verbais embora com boa articulação, sem a dissociação da afasia de expressão. A leitura mostra-se muito perturbada, algumas vezes o paciente consegue entender palavras isoladas e tenta adivinhar o sentido do restante. A escrita também está muito perturbada.

A sede da localização da afasia de Wernicke está nas porções mediana e posterior do giro temporal superior (área 22), não necessariamente é somente cortical, podendo estender-se a áreas corticais adjacentes e também subcorticais. A afasia de percepção de Wernicke é sempre secundária a uma lesão e existe perda de uma função que o paciente já tinha.

Poderia ser discutida a dislexia com as afasias de expressão ou motoras ou de Broca, na qual não há defeitos na percepção da palavra falada ou escrita e está ligada à perda da expressão falada ou escrita em um paciente que já tinha adquirido essa função. Admite-se que a sede da lesão responsável por esse tipo de afasia está no pé do terceiro giro frontal e no opérculo frontal, estendendo-se posteriormente para a área 44 e parte da 45.

As afasias motoras e de percepção, não são puras, mas sim, habitualmente, afasias mistas.

A dislexia é uma perturbação constitucional, primária, geralmente de etiologia genética, caracterizada pela dificuldade em adquirir a capacidade normal da leitura e da escrita. Salienta-se que o nível mental dos disléxicos é normal e o exame neurológico tradicional não mostra sinais de lesão neurológica.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A avaliação neurológica começa com a queixa principal que motivou a consulta. A mais comum é a dificuldade de alfabetização; a criança parece não estar interessada nas atividades escolares, especialmente as que estão relacionadas com a leitura e a escrita e, em geral, mostra-se capaz para outras atividades. Os pais e professores relatam falta de atenção, a criança não mostra interesse por aquelas atividades que não consegue fazer.

É muito importante se deter nos antecedentes pessoais enfatizando o desenvolvimento da aquisição da linguagem e também nos antecedentes familiares, pela relação da dislexia com a herança. Salienta-se que outros aspectos, como os relacionados com o neuropsicomotor e emocional, são da maior importância, assim como os aspectos comportamentais e clínico-neurológico tradicional e a avaliação neurológica evolutiva de todas as funções neurológicas são imprescindíveis para um diagnóstico apurado.

Terminada a história e a avaliação neurológica completa, é importante avaliar a produção textual escrita e lida.

As avaliações oftalmológica e auditiva se impõem para afastar ou detectar déficits nessas áreas.

O diagnóstico é eminentemente clínico, e deve ser feita, além de uma cuidadosa anamnese, uma avaliação neurológica completa, com o exame neurológico tradicional e a avaliação evolutiva das funções cerebrais superiores, também levando em conta os critérios do DSM-IV para transtornos da leitura e a escrita.

O tratamento está focalizado na reeducação da leitura e da escrita, abordando todos os aspectos envolvidos, e é fundamental a presença do fonoaudiólogo ou psicopedagogo treinados para trabalhar com transtorno específico da leitura e a escrita.

Com abordagens diagnósticas e terapêuticas adequadas, as crianças disléxicas mostram melhora significativa no processo ensino-aprendizado.

Tanto o diagnóstico quanto o tratamento são multidisciplinares, a fim de abordar adequadamente, no momento certo, cada um dos aspectos de um todo de maneira uniforme.

REFERÊNCIAS

Ajuariaguerra, J. Les dyslexies d'évolution problèmes théoriques ET pratiques de neuropsychiatrie infantile. *Annales Medicopsychologiques*. 1953; 1:540–551.

Ajuariaguerra, J, Borel-Maisonny, S, Diatkine, R, Narlian, S, Stambak, M. Le groupe des audi-mutités. *Psychiatrie de l'Enfant*. 1958; 1:6–62.

Bakker, D, Bouma, A, Gardien, CJ. Hemisphere-specific treatment of dyslexia subtypes. A field experiment. *Journal of Learning Disabilities*. 1990; 23:433–443.

Bakker, D. Neuropsychological classification and treatment of dyslexia. *Journal of Learning Disabilities*. 1992; 25:102–109.

- Boder, E. Developmental dyslexia approach based on three atypical reading patterns. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1973; 15:663–687.
- Boder, E. Developmental dyslexia: a new diagnostic approach based on the identification of three subtypes. *Journal of School Health*. 1970; 40:289–290.
- Borel-Maisonny, S. Langage oral e écrit; vol. 1. Delachaux et Nestlé, Paris, 1950.
- Bradley, L. Making connections in learning to read and spell. *Applied Cognitive Psychology*. 1988; 2:3–18.
- Ciasca, SM, Moura-Ribeiro, MVL. Avaliação e manejo neuropsicológico da dislexia. In: Rotta Tellechea N, ed. *Transtornos da aprendizagem*. Porto Alegre: Artmed; 2006:181–193. [480 p.].
- Compton, P, Gossenbacher, P, Posner, M, Tucker, D. A cognitive anatomical approach to attention in lexical access. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1991; 3:304–312.
- Debray-Ritzen, P, Mélékian, B. La dyslexie de l'enfant, 3. ed. Paris: Casterman, 1970.
- Diatkine, R, Balland, N, Coppel, L, Lavondes, V, Marion, A, Van Wayenbergue, M. Les troubles de l'apprentissage du langage écrit. Dyslexie et dysorthographe. *Psychiatrie de l'Enfant*. 1963; 6:283–351.
- Duffy, FH, Denkla, MB, Bartels, PH, Sandini, G. Regional differences in brain electrical activity by topographic mapping. *Annals of Neurology*. 1980; 7:412–420.
- Duffy, FH. Brain electrical activity mapping (BEAM): Computerized access to complex brain function. *International Journal of Neuroscience*. 1981; 13:55–56.
- Frith, N. A developmental framework for developmental dyslexia. *Annals of Dyslexia*. 1986; 36:69–81.
- Galaburda, A. M. Developmental dyslexia: current anatomical research. *Annals of Dyslexia*. 1983; 13:41–53.
- Galaburda, AM, Kemper, TL. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Annals of Neurology*. 1979; 6:94–100.
- Galaburda, AM. Developmental dyslexia and animal studies: at interface between cognition and neurology. *Cognition*. 1994; 50:133–149.
- Guardiola A. Estudo das funções corticais em uma amostra representativa de escolares de 1a série [Tese de Livre-Docência]. Porto Alegre, abril 1995.
- Hallgreen, B. Specific dyslexia: a clinical and genetic study. *Acta Psychiatric and Neurologic*. Suppl. 65, 1960.
- Hinshelwood, J. Congenital word blindness. Londres: Lewis H. K., 1917.
- Hinshelwood, J. Word-blindness and visual memory. *Lancet*. 1895; 2:1564–1570.
- Launay C, Borel-Maisonny S, Duchène H, Diatkine R. Les troubles du langage chez l'enfant. Rapport

du XII Congrès des Pédiatres du Langue Française, Expansion Scientifique, Paris, 1949. p. 291-355.

Ombredanne, A. Le mecanisme et la correction des difficultés d'apprentissage de la lecture, connue sous le nom de cécité verbale congénitale. Paris: Rapports Du I Congrès de Psychiatrie Infantile, 1937; 201–233.

Orton, St. Reading, writing and speech problems in children. New York: W. W. Norton, 1937.

Rotta, TN, Guardioli, A. Distúrbios de aprendizagem. In: Diamant A, Cypel S, Reed CU, eds. *Neurologia Infantil*. 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2010:1325–1339. [1840 p.].

Rotta, TN, Pedroso, SF. Transtornos da linguagem escrita-dislexia. In: Rotta Tellechea N, ed. *Transtornos da aprendizagem*. Porto Alegre: Artmed; 2006:151–164. [480p.].

Shaywitz, BA, Fletcher, JM, Shaywitz, SE. Defining and classifying learning disabilities and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*. 1994; 10(Suppl 1):50–57.

Siegel, LS, Feldman, W. Non-dyslexic children with combined writing and arithmetic difficulties. *Clinical Pediatrics*. 1983; 22:24–244.

Silva, NMLA prevalência da dislexia em alunos de ensino fundamental de escolas particulares. [Dissertação de Mestrado]. Santa Maria (Brasil): Universidade Federal de Santa Maria, 2004.

Índice

A

Abetalipoproteinemia, [356](#)

Abscesso cerebral, [170](#), [810](#)

Academia Brasileira de Neurologia, [10](#)

Acesso venoso, [677](#)

Acetato de glatiramer, [532](#)

Acidente vascular cerebral (AVC), [15](#), [181](#)

 e anemia falciforme, [208](#)

 HIV, [810](#)

 isquêmico, [408](#)

 agudo, [123](#)

 aterotrombótico, [190](#)

 cirurgia para, [270](#)

 classificação do, [190](#)

 de causas pouco frequentes, [190](#)

 de origem indeterminada ou criptogênico, [191](#)

 e doença de Chagas, [208](#)

 fatores de risco, [272](#)

 fisiopatologia do, [264](#)

 lacunar, [190](#)

 neuroimagem, [243](#)

 tratamento da fase aguda do, [264](#)

Acidentes de trabalho e de trânsito, [436](#)

Ácido fólico, [430](#)

Ácido valproico, [430](#)

Acidúria glutárica tipo II, [796](#)

Actigrafia, [389](#)

Acuidade visual, [50](#)

Adiadococinesia, [36](#)

Afasia progressiva não fluente, [579](#)

Afecções neurológicas específicas da infância, [777](#)

Agentes dopaminérgicos, [429](#)

Agomelatina, [392](#)

Agonistas

- de receptores benzodiazepínicos, [430](#)
- do receptor de melatonina, [392](#)
- dopaminérgicos derivados do ergot, [429](#)
- dopaminérgicos não ergot derivados, [429](#)

Agrina, [634](#)

Aids, [731](#)

- e sistema nervoso, [729](#)

Albumina, [674](#)

Alteração mitocondrial, [618](#)

Alterações da palavra e da escrita, [36](#)

Alterações gerais da sensibilidade, [48](#)

Alterações psiquiátricas, esclerose múltipla, [522](#)

Alucinações

- em outras modalidades sensoriais, [572](#)
- hipnagógicas-hiponopômicas, [434](#)
- visuais recorrentes, [571](#)

Amantadina, [430](#)

Amaurose, [99](#)

Ambliopia, [99](#)

Aminoácido excitatório beta-n-metilamino-l-alanina, [621](#)

Amitriptilina, [391](#)

Amplitude de movimento ativo, [28](#)

Analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais, [137](#)

Andar enquanto fala, [28](#)

Anemia falciforme, [208](#), [253](#)

Angeíte primária do SNC, [217](#)

Angiogênese, [656](#)

Angiografia por ressonância magnética, [249](#)

Antagonistas do ácido n-metil-d-aspartato, [430](#)

Antagonistas serotoninérgicos, [145](#)

Anti-inflamatórios, [275](#)

Antiagregantes plaquetários, [296](#)

Anticoagulação, [295](#)

Anticolinesterásicos, [642](#), [644](#)

Anticonvulsivantes, [145](#), [311](#), [430](#)

Anticorpos treponêmicos intratecal, [72](#)

Antidepressivos, [143](#), [391](#)

Apneia obstrutiva do sono, [275](#)

- consequências, [402](#)
- diagnóstico, [401](#)
- epidemiologia, [399](#)
- fisiopatologia, [399](#)
- insônia, [385](#)
- tratamento, [403](#)

Apoptose, [656](#)

Áreas de interface, [15](#)

Arquicerebelo, [35](#)

Artéria(s)

- basilar e vertebrais, [201](#)
- carótida extracraniana, [223](#)
- cerebral
 - anterior, [195](#)
 - média, [196](#)
 - posterior, [199](#)
- coróideia anterior, [196](#)

Arteriopatias não ateroscleróticas, [221](#)

Arterite

- de células gigantes, [169](#), [218](#)
- de Takayasu, [218](#)

Ataque isquêmico transitório, [181](#)

Ataxia(s), [354](#)

adquiridas ou secundárias, [364](#)

autossômicas recessivas, [354](#)

cerebelar esporádica de início em adulto, [365](#)

com apraxia

oculomotora tipo, [1](#), [356](#)

oculomotora tipo, [2](#), [356](#)

com déficit de vitamina E, [356](#)

com déficit primário de vitamina e, [357](#)

congenitas, [354](#)

de Friedreich, [355](#)

de membros, [234](#)

degenerativas não genéticas, [365](#)

episódicas, [363](#)

esclerose múltipla e, [525](#)

espinocerebelares, [349](#), [357](#)

esporádicas, [364](#)

hereditárias, [354](#), [365](#)

ligadas ao X, [364](#)

mitocondriais, [364](#)

telangectasia, [356](#)

Atendimento

hospitalar, [677](#)

integrado ao paciente com AVC, [255](#)

Aterosclerose de grandes artérias, [190](#)

Ativação

de invasão e metástases, [656](#)

microglial, [618](#)

Atividade

anormal não epileptiforme, [478](#)

de inserção, [112](#)

epileptiforme

ictal, [478](#)

interictal focal, [477](#)

interictal generalizada, [477](#)

espontânea, [112](#)

motora excessiva durante o sono, [447](#)

Atrofia

de múltiplos sistemas, [326](#), [365](#)

dentato-rubro-pálido-luysiana, [349](#)

monomélica de Hirayama, [614](#)

muscular espinhal, [614](#)

com insuficiência respiratória, [615](#)

distal, [615](#)

muscular progressiva, [613](#)

óptica, [52](#)

Aura, [134](#)

Autismo infantil, [844](#)

Autorregulação cerebral, [252](#)

Avaliação de

autônômica, [111](#)

da resposta ao tratamento, [72](#)

de equilíbrio, [231](#)

de função motora, [231](#)

do insone, [388](#)

familiar, [232](#)

lesões vasculares vertebrobasilares, [101](#)

otológica, [101](#)

AVC (acidente vascular cerebral), [15](#), [181](#)

e anemia falciforme, [208](#)

HIV, [810](#)

indicadores e medidas de qualidade para o tratamento do, [299](#)

isquêmico, [408](#)

agudo, [123](#)

aterotrombótico, [190](#)

- cirurgia para, [270](#)
- classificação do, [190](#)
- de causas pouco frequentes, [190](#)
- de origem indeterminada ou criptogênico, [191](#)
- e doença de Chagas, [208](#)
- fatores de risco, [272](#)
- fisiopatologia do, [264](#)
- lacunar, [190](#)
- neuroimagem, [243](#)
- tratamento da fase aguda do, [264](#)

Azatioprina, [645](#)

B

Barestesia, [46](#)

Batiestesia, [46](#)

Benserazida, [429](#)

Benzodiazepínicos, [311](#), [392](#), [430](#)

Betabloqueadores, [143](#), [310](#)

Bexiga neurogênica

- esclerose múltipla e, [521](#)

Biologia molecular, [72](#)

Biomarcadores, [581](#), [613](#)

Biópsia de nervo, [595](#), [772](#)

Bloqueadores de canais de cálcio, [144](#)

Bloqueio anestésico do nervo occipital maior, [160](#)

Botulismo, [801](#)

Bromocriptina, [430](#)

Broncopneumonia, [626](#)

C

Cabergolina, [430](#)

Cadeia B2 da laminina, [634](#)

Campimetria, [51](#)

Canal de sódio voltagem-dependente, [636](#)

Câncer de pulmão, [83](#)

Carbamazepina, [430](#)

Carcinoma tímico, [652](#)

Cardiopatias, [273](#)

Cataplexia, [433](#)

 e crises gelásticas, [437](#)

 e epilepsia, [437](#)

Cefaleia(s)

 agudas, [168](#)

 recorrentes, [168](#)

 breve, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento, [161](#)

 com déficit motor agudo, [841](#)

 crônicas

 diárias, [152](#)

 não progressivas, [171](#)

 progressivas, [169](#)

 do tipo tensional, [148](#)

 crônica, [149](#), [154](#)

 episódica frequente, [149](#)

 episódica infrequente, [148](#)

 em salvas, [156](#)

 em trovoada primária, [165](#)

 epidemiologia, [128](#)

 hípica, [164](#)

 introdução, [127](#)

 na infância e adolescência, [173](#)

 nova diária persistente, [154](#)

 persistente e diária desde o início, [165](#)

 por uso excessivo de medicação sintomática, [152](#)

 primária

 associada à atividade sexual, [164](#)

 da tosse, [163](#)

- do esforço físico, [163](#)
 - em facada, [162](#)
- secundárias, [167](#)
- trigeminoautônômicas, [156](#)
- Charcot, Jean-Martin, [4](#), [7](#), [13](#)
- Cianobactéria, [621](#)
- Ciclofosfamida, [645](#)
- Circulação
 - anterior, [195](#)
 - posterior, [199](#)
- Cirurgia
 - de epilepsia, [488](#)
 - paliativa, [490](#)
 - ressectiva, [489](#)
- Citoesqueleto, [618](#)
- Citologia, [82](#)
- Citomegalovirose, [809](#)
- Citomegalovírus, [745](#)
- Classificação dos déficits motores, [29](#)
- Clonazepam, [430](#)
- Clonidina, [430](#)
- Cloridrato de edrofônio, [642](#)
- Comandos de nível de consciência, [233](#)
- Complexo K, [90](#)
- Compressões nas vias ópticas, [99](#)
- Comprometimento cognitivo leve, [543](#)
 - critérios, [544](#)
 - devido à doença de Alzheimer, [544](#)
 - epidemiologia, [545](#)
 - mortalidade, [545](#)
 - preditores de, [545](#)
 - tratamento, [547](#)
- Comprometimento cognitivo vascular, [563](#)

infartos, [566](#)

leucoaraiose, [565](#)

subcortical, [564](#)

Condições do quarto, [388](#)

Condução nervosa

motora, [108](#)

sensitiva, [108](#)

Cone waves, [91](#)

Constelações, [471](#)

Controle de estímulos, [394](#)

Controle homeostático do sono, [377](#)

Coordenação, [34](#)

Coreia(s), [347](#)

associadas a drogas, [351](#)

de Sydenham, [350](#)

hereditária benigna, [349](#)

imunológicas, [350](#), [351](#)

lúpica, [351](#)

não genéticas, [352](#)

vasculares, [349](#)

Corticoide, [160](#)

Corticosteroides, [645](#), [722](#)

Criptococose, [809](#)

Crise(s)

epilépticas, [673](#)

febril, [832](#)

gelásticas

associadas ao hamartoma hipotalâmico, [471](#)

cataplexia e, [437](#)

não epilépticas

fisiológicas, [837](#)

na infância, [836](#)

psicogênicas, [493](#), [839](#)

aspectos epidemiológicos, [493](#)
diagnóstico, [495](#)
etiologia, [494](#)
tratamento, [496](#)

D

Decomposição do movimento, [35](#)

Defeitos congênitos da glicosilação, [796](#)

Deficiência

de acetilcolinesterase na placa motora, [633](#)

de frutose-1, 6- bifosfatase, [796](#)

de proteína transportadora da glicose, [822](#)

múltipla de Acil-CoA desidrogenase, [796](#)

Déficit(s), [230](#)

motor sutil, [30](#)

motores, classificação dos, [29](#)

neurológicos associados ao AVC, [231](#)

Degeneração corticobasal, [319](#), [331](#)

Demência(s), [551](#)

causada pelo HIV, [732](#)

com corpos de Lewy, [319](#), [571](#)

avaliação complementar, [572](#)

avaliação do estado mental, [572](#)

quadro clínico, [571](#)

tratamento, [573](#)

de início precoce, [554](#)

degenerativas ou irreversíveis, [552](#)

epidemiologia, [551](#)

exame neurológico, [554](#)

frontotemporal, [575](#)

diagnóstico, [579](#)

genética, [576](#)

neuropatologia, [576](#)

quadro clínico, [578](#)

tratamento, [583](#)

história clínica, [554](#)

mista, [563](#), [567](#)

evolução, [569](#)

fatores de risco, [569](#)

investigação diagnóstica, [568](#)

quadro clínico, [567](#)

tratamento, [569](#)

não degenerativas e/ou potencialmente reversíveis, [552](#)

pós-AVC, [567](#)

semântica, [579](#)

vascular, [563](#)

critérios diagnósticos, [564](#)

diagnóstico diferencial, [567](#)

epidemiologia, [564](#)

etiologia, [565](#)

fisiopatologia, [565](#)

subcortical, [566](#)

Dengue, [746](#)

Dependência de piridoxina, [820](#)

Depressão e ansiedade, [436](#)

Derivados da ergotamina, [137](#)

Descarga eletrográfica rítmica subclínica dos adultos, [92](#)

Despertar confusional, [415](#)

Desvantagem, [230](#)

Deteção, [256](#)

de antígenos fúngicos, [73](#)

Di-hidroergocriptina, [430](#)

Diabetes, [273](#)

Diagnóstico topográfico, [15](#)

Dieta cetogênica, [490](#)

Disartria, [235](#)

Discinesias paroxísticas, [343](#)

Disco óptico, [52](#)

Disdiadococinesia, [36](#)

Disfonia sussurrante, [342](#)

Disfunção

do esfíncter urinário, em e, [521](#)

sexual, esclerose múltipla e, [522](#)

Dislexia na criança, [853](#)

Dislipidemias, [273](#)

Dismetria, [35](#)

Dispersão temporal, [108](#)

Displasia fibromuscular, [226](#)

Dispneia, [626](#)

Dissecção arterial cervicocefálica, [221](#)

Distonia(s), [337](#)

aspectos epidemiológicos, [340](#)

aspectos genéticos, [341](#)

classificação clínica, [338](#)

craniocervical segmentar de início precoce, [342](#)

de fenótipo misto de início na adolescência, [342](#)

de torção recessiva, [342](#)

dopa-responsiva secundária à deficiência de GTP ciclo-hidrolase I, [342](#)

fisiopatologia, [338](#)

heredodegenerativas, [343](#)

investigação etiológica, [341](#)

mioclônica, [342](#)

parkinsonismo

de início precoce, [343](#)

de início rápido, [343](#)

ligada ao X (Lubag), [343](#)

paroxísticas, [343](#)

primária

autossômica recessiva, [341](#)

de início na idade adulta, [342](#)

de início precoce, [341](#)

tratamento, [344](#)

Distrofia muscular de duchenne, [803](#)

Distúrbio(s)

comportamental do sono REM, [572](#)

da deambulação, esclerose, [525](#)

do sono, [838](#)

factícios, [839](#)

metabólicos, [821](#)

Divalproato de sódio, [159](#)

Doença(s)

arterial periférica, [275](#)

aterosclerótica das artérias carótidas, [275](#)

causadas pelo HIV, [729](#)

cerebrovascular

epidemiologia, [181](#)

infância e adolescência, [787](#)

cerebrovasculares, [407](#)

de Alpers, [822](#)

de Alzheimer, [15](#)

diagnóstico, [558](#)

epidemiologia, [556](#)

fisiopatologia, [557](#)

genética, [557](#)

neuropatologia, [557](#)

quadro clínico, [558](#)

tratamento, [560](#)

de Behçet, [221](#)

de Chagas, [207](#)

de De Vivo, [822](#)

de Devic, [81](#)

de Huntington, [347](#)

like tipo, [1](#), [348](#)

de Kennedy, [615](#)

de Kugelberg Welander, [614](#)

de Machado-Joseph, [359](#)

de Parkinson, [15](#)

 diagnóstico, [316](#)

 diagnóstico diferencial, [317](#)

 prognóstico, [324](#)

 quadro clínico, [315](#)

de Pompe, [804](#)

de Werdnig-Hoffmann, [614](#)

desmielinizante na infância, [784](#)

do neurônio motor secundárias, [612](#)

e síndrome de Moyamoya, [225](#)

falciforme, [123](#)

herediárias com ataques do tipo catapléticos isolados, [437](#)

musculares, [802](#)

neurodegenerativas, [422](#)

Dolorimento pericraniano, [149](#)

Doppler transcraniano, [121](#), [249](#), [667](#)

Dor e cefaleia, esclerose múltipla e, [524](#)

Dor miofascial, [149](#)

Doxepina, [391](#)

Drogas

 anticolinérgicas, [344](#)

 ilícitas, [274](#)

Duchenne, Guillaume Benjamin, [13](#)

E

Edema de papila, [52](#)

Eletroencefalografia, [86](#)

 anoxia, [94](#)

 coma, [94](#)

- demência, [93](#)
- distúrbios metabólicos, [94](#)
- distúrbios psiquiátricos, [94](#)
- indicações do, [93](#)
- morte cerebral, [94](#)
- síndromes comportamentais, [94](#)

Eletroencefalograma, [476](#)

Eletromiografia, [111](#)

- de superfície, [114](#)

- de fibra única, [113](#), [643](#)

Eletroneuromiografia, [107](#), [760](#), [772](#)

Embolia cardíaca, [190](#)

Encaminhamento, [256](#)

Encefalite

- viral

 - diagnóstico laboratorial, [743](#)

 - epidemiologia, [742](#)

 - etiologia, [742](#)

 - métodos de diagnóstico, [743](#)

 - patogênese, [743](#)

 - patologia, [743](#)

 - quadro clínico, [743](#)

 - tratamento, [744](#)

- virótica, [738](#)

Encefalomielite disseminada aguda, [81](#)

Encefalopatia(s)

- epiléptica, [473](#)

- mioclônica

 - precoce, [822](#)

 - severa do lactente, [477](#)

- motoras crônicas estáveis, [779](#)

Enterovírus, [746](#)

Envelhecimento populacional, [183](#)

Enxaqueca, [15](#)

abdominal, [842](#)

com aura na infância, tratamento, [842](#)

hemiplégica, [842](#)

na infância, [842](#)

Enzima Cu/Zn superoxidodismutase, [1](#), [620](#)

Ependimoma, [83](#)

Epilepsia(s), [15](#)

ausência infantil, [478](#)

ausência juvenil, [478](#)

benigna

com paroxismos centro-temporais, [477](#)

com paroxismos occipitais, [477](#)

cataplexia e, [437](#)

cirurgia de, [488](#)

classificação, [467](#)

com hemiconvulsão e hemiplegia, [471](#)

do lobo frontal, [477](#)

do lobo temporal, [477](#)

e crises epiléticas, [93](#)

e doença metabólica, [819](#)

grave da infância com crises migratórias, [822](#)

mioclônica juvenil, [478](#)

mioclônico-astática, [478](#)

na infância, [826](#)

no primeiro ano de vida, [823](#)

occipital tipo panayiotopoulos, [828](#)

por esclerose mesial temporal, [471](#)

refratária, [486](#)

rolândica, [477](#)

tratamento medicamentoso das, [484](#)

efeitos adversos, [486](#)

escolha da medicação, [485](#)

Episódios de comportamentos automáticos, [434](#)

Erb, Wilhelm, [14](#)

Ereções penianas dolorosas, [425](#)

Erros inatos do metabolismo, [795](#)

Escala “quatro” (four score), [662](#)

Escala de AVC do NIH, [662](#)

Escala de incapacidade global, [231](#)

Escala de Rankin modificada, [240](#)

Escalas de depressão, [231](#)

Escalas neurológicas em UTI, [661](#)

Esclerose

hipocampal, [471](#)

lateral amiotrófica, [15](#)

alterações metabólicas, [618](#)

antioxidantes como tratamento, [623](#)

características clínicas, [609](#)

com mutação no gene VAPB, [609](#)

cuidados paliativos, [628](#)

diagnóstico, [610](#)

epidemiologia, [607](#)

esporádica, [608](#)

etiopatogenia, [617](#)

excitotoxicidade, [617](#)

familiar, [608](#)

fatores de prognóstico, [617](#)

fatores de risco, [616](#)

fisioterapia motora, [625](#)

fisioterapia respiratória, [626](#)

nutrição, [627](#)

proteína TDP-43, [622](#)

quadro clínico, [608](#)

tratamento, [622](#)

tratamento com células-tronco, [623](#)

tratamento multidisciplinar, [624](#)

lateral primária, [613](#)

múltipla, [15](#), [80](#), [99](#), [101](#), [501](#)

diagnóstico clínico e laboratorial, [502](#)

diagnóstico diferencial, [504](#)

histórico do tratamento, [527](#)

manifestações clínicas, [502](#)

surto, tratamento do, [519](#)

Espasticidade, esclerose múltipla e, [524](#)

Espastina, [619](#)

Espectroscopia

por ressonância magnética, [482](#)

próxima ao infravermelho, [666](#)

Espículas arciformes, [91](#)

Esquistossomose, [755](#), [756](#)

Esquizofrenia, [437](#)

Estado de mal epiléptico, [93](#)

Estado mental, [61](#)

Estados protrombóticos, [292](#)

Estenose de artéria intracraniana, [251](#)

Estenose intracraniana, [122](#)

Estimulação, [490](#)

magnética

do córtex motor, [118](#)

transcraniana, [116](#)

transcutânea, [613](#)

repetitiva, [110](#)

Estímulos visuais, [98](#)

Estudo radiológico, [678](#)

Eszopiclone, [391](#)

Exame do líquido

cefalorraquiano, [64](#), [595](#)

Exame do nervo óptico, [50](#)

Exame neurológico

inspeção geral, [21](#)

equilíbrio estático ou estática, [23](#)

exame da marcha ou equilíbrio dinâmico, [25](#)

pesquisa da estática sobre um pé só, [23](#)

Romberg pé ante pé, [23](#)

sinal de Romberg, [23](#)

teste clínico de integração sensorial e equilíbrio (modificado), [24](#)

teste de alcance funcional, [25](#)

Experiência de Joinville, [187](#)

Extinção ou desatenção, [235](#)

F

Fadiga, esclerose múltipla e, [522](#)

Fenômeno microembólico, [121](#)

Fenômenos hipóxico-isquêmicos, [837](#)

Ferro-dextran intravenoso, [430](#)

Fibromialgia, [386](#)

Fisioterapia motora, [625](#)

Flail arm syndrome, [614](#)

Flail in legs, [614](#)

Flutuação cognitiva, [571](#)

Fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo, [567](#)

Fonoaudiologia, [627](#)

Forame oval patente, [252](#)

Força muscular, [29](#)

Formação reticular, [373](#)

Fotoestimulação intermitente, [89](#)

Fundoscopia, [52](#)

Fusos do sono, [90](#)

G

Gabapentina, [159](#), [430](#)

Gesto acompanhado, [35](#)
Glicocorticosteroides
 efeitos colaterais dos, [520](#)
 em neurite óptica, [520](#)
Glicogenose tipo II, [804](#)
Glicogenoses, [796](#)
Glicose, [68](#)
Glioblastoma multiforme, [83](#)
Gliomas do tronco encefálico, [101](#)
Grafoelementos fisiológicos do sono, [90](#)
Gravidez, [274](#)

H

Hábitos

 diurnos, [388](#)
 noturnos, [388](#)

Hanseníase

 classificação, [770](#)
 diagnóstico, [770](#)
 fisiopatologia, [767](#)
 forma neural pura, [770](#)
 manifestações clínicas, [768](#)
 manifestações neurológicas, [768](#)
 manifestações oculares, [768](#)
 manifestações otorrinolaringológicas, [769](#)
 reações hansénicas, [769](#)
 tratamento, [770](#)

Hematoma intraparenquimatoso cerebral, [283](#)

 condutas na fase aguda, [286](#)
 diagnóstico, [285](#)
 expansão do, [284](#)
 fisiopatologia, [283](#)
 prognóstico, [286](#)

tratamento cirúrgico, [289](#)

tratamento clínico, [289](#)

tratamento, [286](#)

Hematoma subdural crônico, [171](#)

Hemicrania

contínua, [161](#), [165](#)

paroxística, [160](#)

Hemorragia subaracnóidea, [168](#)

complicações sistêmicas, [674](#)

condutas iniciais, [670](#)

crises epilépticas, [673](#)

diagnóstico, [670](#)

hidrocefalia, [673](#)

hiponatremia, [674](#)

manifestação clínica, [670](#)

tratamento, [673](#)

uso de albumina, [674](#)

uso de redutores de colesterol, [674](#)

vasospasmo, [672](#)

Herpes simples vírus, [744](#)

Hidrocefalia, [673](#)

Higiene do sono, [393](#)

inadequada, [385](#)

Hiper-homocisteína, [274](#)

Hiper-reflexia autonômica simpática

Hiperalgesia, [149](#)

Hiperatividade do sistema de despertar, [387](#)

Hiperglicinemia não cetótica, [822](#)

Hipermetria, [35](#)

Hipersonia(s), [433](#)

idiopática, [436](#), [438](#)

recorrentes, [436](#)

Hipertensão

- arterial, [272](#)
- elástica, [33](#), [34](#)
- intracraniana idiopática, [170](#)
- intracraniana, tratamento da, [296](#)
- muscular, [33](#), [34](#)

Hipertrofia de troncos nervosos, [594](#)

Hiperventilação, [88](#)

Hipnóticos agonistas seletivos de receptores, [389](#)

Hiponatremia, [674](#)

Hipotálamo

- anterior, [376](#)
- posterior e ciclo sono-vigília, [375](#)

Hipotensão intracraniana, [169](#)

Hipotonia, [33](#)

- primária, [796](#)
- secundária, [796](#)

Hipsarritmia, [478](#)

História da neurologia brasileira, [6](#)

- época clássica, [7](#)
- época moderna, [10](#)
- época pós-moderna, [111](#)
- época pré-clássica, [6](#)

História da neurologia, [3](#)

Hormônio concentrador de melanina, [376](#)

I

Imagem por tensão de difusão, [612](#)

Imobilização cervical, [677](#)

Imunoglobulina intravenosa, [646](#)

Incapacidade, [230](#)

Indicadores e medidas de qualidade para o tratamento do AVC, [299](#)

Índice de amplitude sural-radial, [600](#)

Índice de Barthel, [241](#)

Índice dinâmico da marcha, [27](#)

Indiplon, [391](#)

Infarto

bulbar, [201](#)

lateral, [201](#)

medial, [202](#)

cerebelar, [203](#)

coroidal posterior, [201](#)

cortical, [199](#)

de fronteira

anterior, [203](#)

posterior, [204](#)

de pequenas artérias, [190](#)

do centro semioval, [198](#)

do mesencéfalo, [202](#)

do território profundo da ACM, [197](#)

do tronco encefálico, [201](#)

dos ramos superficiais

anteriores, [197](#)

posteriores da ACM, [197](#)

em zona de fronteira arterial, [203](#)

grande, [198](#)

hemibulbar, [202](#)

inferolateral, [200](#)

no território da ACAI, [203](#)

no território da ACPI, [203](#)

no território da ACS, [203](#)

paramediano, [200](#)

pequeno, [198](#)

polar, [201](#)

pontino, [202](#)

talâmico, [200](#)

Infecção(ões), [169](#)

aguda, [731](#)

de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central, [687](#)

do trato urinário, [684](#)

em neuro-UTI, [682](#)

diagnóstico, [682](#)

infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central, [687](#)

infecção no pós-operatório de neurocirurgia, [684](#)

infecções do trato urinário, [684](#)

prevenção, [683](#)

tratamento, [683](#)

no pós-operatório de neurocirurgia, [684](#)

oportunistas, [736](#)

pelo HIV, [730](#), [731](#)

Infusão de soluções, [677](#)

Insônia(s), [384](#), [442](#)

aguda, [384](#)

apneia obstrutiva do sono, [385](#)

associadas, [385](#)

AVC, [410](#)

classificação, [384](#)

componente psicossocial, [387](#)

de ajustamento, [384](#)

fatores cognitivos, [387](#)

na infância, [459](#)

primárias, [384](#)

transitória, [384](#)

Intenção paradoxal, [395](#)

Interferonas, [529](#)

Interruptor do sono-vigília, [377](#)

Investigação pré-cirúrgica, [489](#)

Isolamento viral, [71](#)

J

Jackson, Hughlings, [3](#)

Jet lag, [451](#)

L

Lactato, [68](#)

Lambda, [91](#)

Lesão traumática

da medula espinhal, [15](#)

do encéfalo, [15](#)

Lesões do tronco cerebral, [595](#)

Leucemias, [84](#)

Leucoencefalopatia multifocal progressiva, [739](#)

Levodopa, [429](#)

Linfoma primário do sistema nervoso central, [740](#), [809](#)

Linfomas não Hodgkin, [84](#)

Líquido cefalorraquiano, [64](#)

absorção, [64](#)

barreiras do, [65](#)

bioquímica do, [67](#)

circulação, [64](#)

citologia, [67](#)

colheita do, [65](#)

eletroforese de proteínas no, [69](#)

exame físico, [66](#)

formação, [64](#)

imunologia do, [68](#)

indicações para o exame do, [65](#)

medidas de pressão do, [66](#)

microbiologia do, [67](#)

na neurosífilis, [72](#)

nas doenças priônicas, [74](#)

nas infecções virais, [71](#)

nas infeçõeess fúngicas, [73](#)

- nas infecções bacterianas, [72](#)
- no diagnóstico das demências, [78](#)
- rotina do, [73](#)
- semiótica do, [66](#)
- vias de acesso ao, [65](#)

Líquido cefalorraquidiano, [508](#), [613](#), [759](#)

Lisurida transdérmica, [430](#)

Lítio, [159](#)

Lupus eritematoso sistêmico, [219](#)

M

Magnésio, [430](#)

Manejo emergencial diagnóstico e terapêutico, [265](#)

Manobra de

- de Mingazzinni, [30](#)

- de Raimiste, [30](#)

- do rebote, [36](#)

- facilitadora, [39](#)

- Jendrassik, [39](#)

Manometria, [82](#)

Marca-passo

- circadiano, [376](#)

- diafragmático, [626](#)

Marcha

- bipiramidal, [26](#)

- apraxia da, [27](#)

- atáxica motora, [26](#)

- atáxica sensitiva, [26](#)

- cautelosa, [26](#)

- escarvante, [26](#)

- funcional ou conversiva, [27](#)

- índice dinâmico da, [27](#)

- miopática, [26](#)

parkinsoniana, [26](#)

velocidade da, [27](#)

vestibular, [26](#)

hemiplégica, [25](#)

tandem, [27](#)

Mecanismo de resposta ao estresse, [387](#)

Mecanismos de homeostase sono-vigília, [386](#)

Mecanismos do ciclo sono-vigília, [373](#)

Mecanismos intrínsecos de controle do sono-vigília, [387](#)

Medicações antiepiléticas, [484](#)

Medicamentos antiepiléticos, [297](#)

Medida da velocidade de condução motora central, [118](#)

Medida de AVD instrumental, [232](#)

Medidas de estado de saúde/qualidade de vida, [232](#)

Medidas de incapacidade em atividades de vida diária (AVD), [231](#)

Meduloblastoma, [83](#)

Melanina, [376](#)

Melatonina, [159](#)

Melhor linguagem, [235](#)

Melhor olhar conjugado, [233](#)

Meningites

crônicas, [726](#)

recorrentes, [724](#)

Metadona, [430](#)

Metisergida, [158](#)

Método(s)

de ativação, [88](#)

de Hoffmann, [38](#)

de percussão no ligamento transversal do carpo, [38](#)

de Trömner, [38](#)

de Wartemberg, [38](#)

Métodos de reforço, [39](#)

Miastenia

congénita, [644](#)

grave, [115](#)

adquirida

anatomia, [638](#)

autoimune, [639](#)

diagnóstico diferencial, [642](#)

doenças associadas, [644](#)

exames complementares, [642](#)

fisiologia, [638](#)

quadro clínico, [640](#)

tratamento, [644](#)

com anticorpos anti-musk e soronegativa, [644](#)

juvenil, [644](#)

Micofenolato de mofetila, [645](#)

Microdiálise cerebral, [667](#)

Mielite transversa aguda, [514](#)

Mielopatia(s), [595](#)

associada ao HIV, [734](#)

Migrânea, [133](#)

com aura, [134](#), [140](#)

crônica, [134](#), [152](#)

e distúrbios associados, [839](#)

hemiplégica alternante, [839](#)

sem aura, [133](#)

tratamento da crise aguda de, [136](#)

tratamento profilático, [142](#)

Minerais, [430](#)

Miopatias, [115](#), [595](#), [736](#)

Miosite infecciosa aguda, [801](#)

Mirtazapina, [391](#)

Mitoxantrone, [534](#)

Mitten pattern, [93](#)

Modelo interação recíproca do sono rem e do nrem, [378](#)

Monitorização

clínica, [661](#)

do sono, [381](#)

eletroencefalográfica contínua, [669](#)

Mononeuropatia(s), [114](#), [589](#), [770](#)

múltiplas, [589](#)

Montagem, [87](#)

Morte encefálica, [105](#), [253](#)

Motor

para braços, [234](#)

para pernas, [234](#)

Movimentos periódicos dos membros, [411](#)

Mycobacterium tuberculosis, [726](#)

N

Naratriptana, [139](#), [160](#)

Narcolepsia, [433](#)

complicações, [435](#)

e esclerose múltipla, [436](#)

mecanismo autoimune lesional hipotalâmico, [435](#)

Natalizumabe, [535](#)

National Institutes of Health Stroke Scale, [232](#)

Neocerebelo, [35](#)

Neoplasias do sistema nervoso central, [695](#)

biologia molecular, [697](#)

dados epidemiológicos, [695](#)

diagnóstico, [718](#)

diagnóstico clínico, [698](#)

diagnósticos diferenciais, [723](#)

etiopatogenia, [697](#)

evolução, [723](#)

exames complementares, [700](#)

imaginologia, [700](#)

meningites bacterianas agudas, [717](#)

profilaxia, [722](#)

quadro clínico, [718](#)

tratamento, [705](#), [719](#)

Neoplasias epiteliais tímicas, [655](#)

Nervo(s)

abducente, [53](#)

acessório, [60](#)

cranianos, [48](#)

comprometimento de, [594](#), [603](#)

facial, [55](#)

glossofaríngeo, [59](#)

hipoglosso, [61](#)

oculomotor, [53](#)

olfatório, [48](#)

óptico, [50](#)

trigêmeo, [55](#)

trocLEAR, [53](#)

vago, [60](#)

vestibulococLEAR, [57](#)

Neurinoma do acústico, [101](#)

Neurite

óptica, [513](#)

retrobulbar, [99](#)

Neuroacantocitose, [349](#)

Neurociência

pesquisas em, [17](#)

Neurocisticercose, [75](#), [737](#), [748](#)

diagnóstico, [750](#)

epidemiologia, [749](#)

exame do líquido cefalorraquidiano, [752](#)

exames de imagem, [750](#)

manifestações clínicas, [749](#)

tratamento, [753](#)

Neuroesquistossomose, [75](#), [755](#), [756](#)

cerebral, [757](#)

assintomática, [757](#)

sintomática, [757](#)

Neurologia

âmbito da, [15](#)

como especialidade médica, [13](#)

como uma especialidade peculiar, [14](#)

método diagnóstico em, [14](#)

neurociências clínicas, [17](#)

futuro, [17](#)

novas técnicas, [17](#)

subespecialidades, [16](#)

Neurologista

como pesquisador, [15](#)

Neuromagem

abordagem emergencial, [244](#)

acidente vascular cerebral isquêmico, [243](#)

Neuromielite óptica, [81](#)

apresentação clínica, [506](#)

associação a doenças autoimunes, [509](#)

critérios diagnósticos, [509](#)

exames complementares, [507](#)

fisiopatologia, [506](#)

tratamento, [509](#)

Neuromoduladores, [159](#)

Neuronopatia motora, [115](#)

Neuropatia(s)

agudas, [590](#)

axonal

motora aguda, [799](#)

motora-sensitiva aguda, [799](#)

periférica, [734](#)

periféricas associadas à uremia, [603](#)

tardias pós-tratamento, [771](#)

Neurossifilis, [737](#)

Neurotoxoplasmose, [75](#)

Neurotuberculose, [726](#), [738](#)

Nível de consciência, [231](#), [233](#)

Nmo-IgG, [508](#)

Noção de distância entre dois pontos, [46](#)

Noção de posição segmentar, [46](#)

O

Obesidade, [274](#), [399](#), [436](#)

Ondas agudas do vértex, [90](#)

Ondas cerebrais, [86](#)

Ondas F, [110](#)

Ondas positivas 14-6 hz, [91](#)

Opioides, [430](#)

Oxicodona, [430](#)

Oxigênio, [160](#)

Oximetria

cerebral transcraniana, [666](#)

tecidual cerebral, [666](#)

P

Palavra e linguagem, [62](#)

Paleocerebelo, [35](#)

Palestesia, [46](#)

Parada sinusal associada ao sono rem, [425](#)

Paralisia

bulbar progressiva, [613](#)

infantil, [615](#)

cerebral, [15](#)

do carrapato, [801](#)

do sono, [434](#)

recorrente, [424](#)

facial, [234](#)

periférica, [114](#)

supranuclear progressiva, [329](#)

acinesia pura com bloqueio de marcha, [329](#)

afasia progressiva não fluente, [329](#)

cerebelar, [329](#)

parkinsonismo, [329](#)

síndrome de Richardson, [329](#)

Parassonias

do REM, [420](#)

do sono não REM, [414](#)

apresentações clínicas, [415](#)

fisiopatologia, [415](#)

Parkinsonismo

atípico, [318](#), [326](#)

grupo A, [318](#)

grupo B, [319](#)

espontâneo, [571](#)

secundário, [317](#)

Patologia, [230](#)

Percepção do sono, [387](#)

Perda transitória de consciência, [572](#)

Perfusão

por ressonância magnética, [247](#)

por tomografia computadorizada, [245](#)

Pergolide, [430](#)

Perguntas de nível de consciência, [233](#)

Pesadelos, [425](#)

Pesquisa de anticorpos, [71](#)

Pesquisa de banda oligoclonal, [69](#)

Pesquisas em neurociência, [17](#)

Piridoxina, [820](#)

Placa do arco aórtico, [274](#)

Plasmaférese, [646](#)

Plexopatias, [114](#), [589](#)

Pneumonia, [626](#)

 nosocomial, [682](#)

Poliarterite nodosa, [219](#)

Poliganglionopatias, [597](#)

 achados clínicos, [598](#)

 anatomia patológica, [600](#)

 critérios diagnósticos, [599](#)

 definição, [597](#)

 diagnóstico diferencial, [601](#)

 epidemiologia, [597](#)

 etiologia, [597](#)

 fisiopatologia, [598](#)

 história, [597](#)

 imagem, [600](#)

 investigação etiológica, [600](#)

 investigação laboratorial, [599](#)

 neurofisiologia clínica, [599](#)

 patogenia, [598](#)

 prevenção, [601](#)

 tratamento, [601](#)

 visão geral, [597](#)

Polineuropatias, [115](#), [589](#), [771](#), [798](#)

Poliomielite, [800](#)

Polirradiculoneurite desmielinizante inflamatória crônica, [800](#)

Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda, [799](#)

Polissonografia, [381](#), [389](#), [402](#)

Politraumatismo, [676](#)

Ponta-onda fantasma, [93](#)

Posts (positive occipital sharp transients of sleep), [91](#)

Potenciais cognitivos, [105](#)

Potencial evocado, [96](#)

análise das ondas, [97](#)

aspectos normativos, [97](#)

auditivo, [100](#)

de média latência, [102](#)

classificação, [97](#)

eletrogênese, [96](#)

motores, [118](#)

regras gerais de nomenclatura, [97](#)

significado funcional, [97](#)

sistemas para registro, [96](#)

somatossensitivo, [102](#)

visual, [98](#)

Pramipexol, [429](#)

Pré-hospitalar, [256](#)

Pressão de perfusão cerebral, [252](#)

monitorização da, [62](#)

Pressão intracraniana, [252](#)

monitorização da, [62](#), [678](#)

Preventivo transicional ou temporário, [160](#)

Primidona, [311](#)

Progranulina, [582](#)

Prostigmina, [642](#)

Proteína p53, [655](#)

Proteína tdp-43, [577](#)

Prova calcanhar-jelho, [36](#)

Prova da preensão, [36](#)

Prova da pronação dos membros superiores, [36](#)

Prova da queda do membro inferior em abdução, [30](#)

Prova de Barr, [30](#)

Prova de descida e parada dos braços, [36](#)

Prova de juntar os indicadores, [36](#)
Prova dedo-nariz e dedo-orelha, [35](#)
Prova dos movimentos alternados ou das marionetes, [36](#)
Prova dos traços de linhas horizontais, [36](#)
Provas clássicas de assinergia, [36](#)
Pseudocataplexia, [437](#)
Pseudossinal de Babinski, [42](#)
Puerpério, [274](#)
Punção lombar
 complicações da, [66](#)
 contraindicações para a, [66](#)

Q

Quantificação da resposta imune no snc, [69](#)
Quedas repetidas, [572](#)

R

Radiculomielopatias, [104](#)
Radiculopatias, [104](#), [114](#), [589](#)
Radiocirurgia, [490](#)
Raiva humana
 conduta ante a mordedura, [762](#)
 diagnóstico diferencial, [764](#)
 diagnóstico específico, [764](#)
 diagnóstico, [764](#)
 exames de imagem, [765](#)
 medidas de controle, [763](#)
 período de incubação, [762](#)
 profilaxia antirrábica inadequada, [764](#)
 quadro clínico compatível com morte encefálica, [766](#)
 sinais de herniação, [765](#)
 transmissão, [762](#)
 vacina, [763](#)

Ramelteon, [392](#)

Rastreio de estado mental, [231](#)

Reabilitação, [791](#)

Reação, [256](#)

de despertar, [90](#)

em cadeia da polimerase, [71](#)

Reatividade vasomotora, [252](#)

Redes neurais, [566](#)

Redutores de colesterol, [674](#)

Reestruturação cognitiva, [395](#)

Reflexo(s)

abdominal profundo, [38](#)

anal, [43](#)

aquileu, [39](#)

bicipital, [37](#)

braquiorradial, [38](#)

bulbocavernoso, [43](#)

cremastérico, [41](#)

cremastéricos, [41](#)

cutâneo abdominal, [40](#)

cutaneomucosos ou superficiais, [40](#)

cutaneoplantar, [41](#)

de acomodação/convergência, [52](#)

de automatismo medular, [43](#)

de estiramento muscular

das extremidades inferiores, [39](#)

das extremidades superiores, [37](#)

do tronco, [38](#)

de Mendel-Bechterew, [43](#)

de piscamento, [110](#)

de Rossolimo, [42](#)

do cone medular, [43](#)

do quadríceps, [39](#)

do tríceps sural, [39](#)

dos adutores das coxas, [39](#)

em massa, [43](#)

escrotal ou dartoico, [41](#)

extensor cruzado

flexor cruzado, [43](#)

flexor dos dedos, [38](#)

fotomotor, [52](#)

H, [110](#)

musculares ou profundos, [37](#)

palmar, [40](#)

palmomentoniano de marinesco-radovici, [40](#)

patelar, [39](#)

primitivos ou arcaicos, [43](#)

superficiais

das extremidades inferiores, [41](#)

das extremidades superiores, [40](#)

superficial do abdome, [40](#)

supinador, [38](#)

tricipital, [37](#)

Relógio circadiano, [387](#)

Reserva hemodinâmica cerebral, [122](#)

Resistência

à morte celular, [656](#)

insulínica, [274](#)

Resposta, [256](#)

Respostas tardias, [110](#)

Ressonância magnética, [246](#)

com espectroscopia, [612](#)

com técnica MTC/ST1, [612](#)

Restrição de tempo na cama e de sono, [394](#)

Rigidez, [33](#)

de nuca, [718](#)

Ritmicidade circadiana, [449](#)
 transtornos de sono relacionados, [450](#)
Ritmo de Ciganek, [93](#)
Ritmo de Doose, [478](#)
Ritmo de fenda, [91](#)
Ritmo rolândico MU, [91](#)
Ritmo teta da linha média, [93](#)
Ritmos normais, [87](#)
Rituximabe, [646](#)
Rizatriptana, [139](#)
Ropirinol, [429](#)
Rotigotina, [429](#)

S

Saturação venosa jugular, monitorização da, [666](#)
Sensibilidade, [44](#), [235](#)
 à pressão, [46](#)
 alterações gerais da, [48](#)
 ao uso de neurolépticos, [572](#)
 combinada, [47](#)
 estereognósica, [47](#)
 exteroceptiva, [44](#), [45](#)
 grafoestésica, [47](#)
 interoceptiva, [44](#), [47](#)
 proprioceptiva, [44](#), [46](#)
 tátil (protopática) e dolorosa, [45](#)
 tátil epicrática, [46](#)
 térmica, [45](#)
 vibratória, [46](#)
Sinal da extensão do polegar, [42](#)
Sinal da pronação, [30](#)
Sinal de Babinski, [41](#)
Sinal de Brudzinski, [718](#)

Sinal de desconforto lombar, [718](#)

Sinal de Kernig, [718](#)

Sinal do esgrimista, [35](#)

Sinal do quinto dedo, [30](#)

Sinal do rolamento do quinto dedo, [31](#)

Sinal do rolamento dos dedos, [30](#)

Sinal dorsocuboidal, [43](#)

Síncope, [572](#)

Síndrome anti-hu, [601](#)

Síndrome canomad, [601](#)

Síndrome da apneia obstrutiva do sono, [436](#)

Síndrome da fadiga crônica, [386](#)

Síndrome da imunodeficiência adquirida, [808](#)

Síndrome das pernas inquietas, [386](#), [411](#)

- diagnóstico diferencial, [429](#)
- diagnóstico, [428](#)
- epidemiologia, [427](#)
- fisiopatologia, [427](#)
- genética, [428](#)
- hipótese da ativação cortical, [428](#)
- hipótese de alteração no metabolismo do ferro, [428](#)
- hipótese dopaminérgica, [428](#)
- hipótese relacionada a mecanismos periféricos, [428](#)
- histórico, [427](#)
- morbidade, [429](#)
- tratamento, [429](#)

Síndrome de Brown-Vialetto-van Laere, [615](#)

Síndrome de Dravet, [477](#)

Síndrome de Fazio-Londe, [615](#)

Síndrome de Foster Kennedy, [50](#)

Síndrome de Guillain-Barr, [642](#)

Síndrome de Kleine-Levin, [438](#)

Síndrome de Lennox-Gastaut, [478](#)

Síndrome de Miller Fisher, [799](#)
Síndrome de Ohtahara, [822](#)
Síndrome de Rasmussen, [472](#)
Síndrome de recuperação imune, [741](#)
Síndrome de Segawa, [342](#)
Síndrome de Tourette, [15](#)
Síndrome de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, [848](#)
Síndrome de West, [478](#)
Síndrome do atraso da fase de sono, [453](#)
Síndrome do avanço da fase de sono, [454](#)
Síndrome do ciclo sono–vigília irregular, [456](#)
Síndrome do roubo da artéria subclávia, [252](#)
Síndrome do túnel do carpo, [114](#)
Síndrome do X frágil, [845](#), [846](#)
Síndrome ELA plus, [612](#)
Síndrome metabólica, [274](#)
Síndrome miastênica de Eaton-Lambert, [633](#), [647](#)
 diagnóstico diferencial, [648](#)
 quadro clínico, [647](#)
 teste neurofisiológico, [647](#)
 teste sorológico, [648](#)
 tratamento, [649](#)
Síndrome parkinsoniana, [26](#)
Síndromes desmielinizantes de tronco cerebral, [514](#)
Síndromes epilépticas neonatais ou infantis precoces, [822](#)
Síndromes miastênicas congênitas, [631](#)
 com episódios de apneia, [632](#)
 com falta de vesículas de acetilcolina, [633](#)
 por defeito pós-sináptico, [634](#)
 por defeito pré-sináptico, [631](#)
 por defeito sináptico, [633](#)
 similar à síndrome miastênica de Lambert-Eaton, [633](#)
Síndromes neurológicas induzidas por drogas, [740](#)

Síndromes periódicas da infância, [174](#)
Síndromes vasculares isquêmicas, [194](#)
Síntese intratecal de anticorpos específicos, [70](#), [71](#)
Siringomielia, [104](#)
Sistema de hipocretinas hipotalâmico, [434](#)
Sistema hipocretinas tipo 1 e tipo, [2](#), [375](#)
Sistema internacional, [10-20](#), [87](#)
Sistema peptídeo e neurotransmissor, [376](#)
Sistemas colinérgicos pontomesencefálicos, [375](#)
Sistemas monoaminérgicos, [374](#)
Sonambulismo, [417](#)

Sono

- atividade motora excessiva durante o, [447](#)
- ciclo de, [373](#)
- controle homeostático do, [377](#)
- e demências, [442](#)
- e privação de sono, [89](#)
- estágios do, [371](#)
- fisiologia do, [371](#)
- higiene do, [393](#)
- leve, [90](#)
- normal, [371](#), [381](#)
- noturno fragmentado, [434](#)
 - tratamento do, [439](#)
- NREM, [371](#)
- REM, [90](#), [371](#)
- transtornos respiratórios do, [407](#)

Sonolência, [89](#)

- diurna excessiva, [442](#)
- excessiva, [411](#), [433](#), [446](#)

Sumatriptana, [139](#), [160](#)

Survivina, [656](#)

T

Tabagismo, [274](#)

Taenia solium, [748](#)

Tato, [45](#)

Tau, [582](#)

Tdp-43, [582](#)

Técnicas de relaxamento, [395](#)

Tempo de levanta e anda, [28](#)

cognitivo, [28](#)

com atenção dividida, [28](#)

manual, [28](#)

Terapia comportamental cognitiva para insônia, [392](#)

Terapia gênica, [491](#)

Terapias alternativas, [490](#)

Terror noturno, [417](#)

Teste da acuidade visual dinâmica, [58](#)

Teste de Fukuda, [28](#)

Teste de latências múltiplas do sono, [383](#)

Teste de rolamento da moeda, [32](#)

Teste de sacudir a cabeça, [58](#)

Teste do estímulo calórico, [57](#)

Teste do gelo, [642](#)

Teste do impulso da cabeça, [58](#)

Teste eletrofisiológico com contagem de unidades motoras, [613](#)

Teste neurofisiológico, [647](#)

Teste sorológico, [648](#)

Testes de coordenação, [35](#)

Testes laboratoriais específicos, [71](#)

Testes não treponêmicos, [72](#)

Testes treponêmicos, [72](#)

Teta temporal rítmico da sonolência, [92](#)

Timectomia, [645](#)

Timoma, [650](#)

cortical, [651](#)

fusiforme tradicional ou medular, [651](#)

tipo A, [651](#)

tipo AB, [651](#)

tipo B, [651](#)

tipo C, [652](#)

Tomografia

computadorizada versus ressonância magnética, [249](#)

por emissão de fóton único, [482](#)

por emissão de pósitrons, [482](#)

Tono muscular, [32](#)

alterações do, [33](#)

inspeção, [33](#)

mobilização passiva, [33](#)

palpação, [33](#)

Topiramato, [159](#), [430](#)

Toxina botulínica, [311](#), [344](#)

Toxoplasmose, [809](#)

cerebral, [738](#)

Tramadol, [430](#)

Transientes epileptiformes benignos do sono, [91](#)

Transplante de células-tronco, [491](#)

Transporte axonal, [619](#)

Transtorno alimentar relacionado ao sono, [416](#)

Transtorno comportamental do sono REM, [411](#), [436](#)

Transtorno da fase atrasada do sono, [386](#)

Transtorno da fase avançada do sono, [386](#)

Transtorno de ansiedade, [385](#)

Transtorno de comportamento durante o sono REM, [420](#)

tratamento do, [423](#)

Transtorno de sono relacionado a mudanças de fuso-horário, [451](#)

Transtorno sexual relacionado ao sono, [417](#)

Transtornos de ansiedade, [839](#)

Transtornos do espectro autista, [15](#)

Transtornos do humor, [385](#)

Transtornos do ritmo circadiano, [386](#), [411](#)

Transtornos do ritmo sono–vigília, [449](#)

Transtornos do sono na infância, [459](#)

- classificação, [459](#)
- hipersonias de origem central, [461](#)
- insônia, [459](#)
- parassonias, [462](#)
- pernas inquietas e movimentação periódica dos membros, [463](#)
- transtornos do despertar, [462](#)
- transtornos do movimento relacionados ao sono, [463](#)
- transtornos do ritmo circadiano, [462](#)
- transtornos respiratórios do sono, [461](#)

Transtornos do sono relacionados ao trabalho em turnos, [452](#)

Transtornos dos movimentos, [838](#)

Transtornos mentais, [385](#)

Transtornos respiratórios do sono, [407](#)

Transtornos somatoformes, [839](#)

Tratamento trombolítico, [267](#)

Trauma raquimedular, [104](#)

Traumas cranioencefálico e cervical, [169](#)

Traumatismo cranioencefálico, [676](#)

Trazodona, [391](#)

Trecho retroquiasmático, [100](#)

Tremor, [35](#)

- essencial, [305](#)
- diagnóstico, [309](#)
- epidemiologia, [305](#)
- etiologia, [307](#)
- fisiopatologia, [307](#)
- manifestações clínicas, [306](#)
- neuropatologia, [309](#)

tratamento, [310](#)

Triptanas, [138](#)

Trombo e tempo de evolução, [265](#)

Trombólise, [252](#), [296](#)

endovenosa, [268](#)

intrarterial, [269](#)

processo de, [265](#)

venosa cerebral

apresentação clínica, [292](#)

avaliação laboratorial inicial, [293](#)

diagnóstico neurorradiológico, [293](#)

epidemiologia, [291](#)

fatores predisponentes e etiológicos, [291](#)

fisiopatologia, [291](#)

tratamento, [295-297](#)

Tumor(es)

da fossa craniana posterior na infância, [812-817](#)

de mama, [84](#)

epiteliais tímicos, [651](#)

intracranianos, [170](#)

metastáticos, [83](#)

primários, [83](#)

U

Unidade de terapia intensiva, [677](#)

Unidades vasculares, [260](#)

Uremia

neuropatias periféricas associadas à, [603](#)

Uso de substância ou medicação, [385](#)

V

Variantes da normalidade, [91](#)

Vasculite(s), [212](#)

associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, [219](#)

do sistema nervoso central, [213](#)

infecciosas, [219](#)

secundária, [215](#)

Vasospasmo, [672](#)

cerebral, [250](#)

Velocidade da marcha, [27](#)

Verapamil, [158](#)

Vertigem paroxística benigna, [839](#)

Veteranos da guerra do golfo, [617](#)

Vigabatrina, [99](#)

Vigília, regiões anatômicas responsáveis pela, [373](#)

Vírus varicela-zóster, [745](#)

Visual, [234](#)

Vitaminas, [430](#)

Z

Zaleplona, [391](#)

Zolmitriptana, [139](#)

Zolpidem, [389](#), [430](#)

Zopiclona, [390](#)